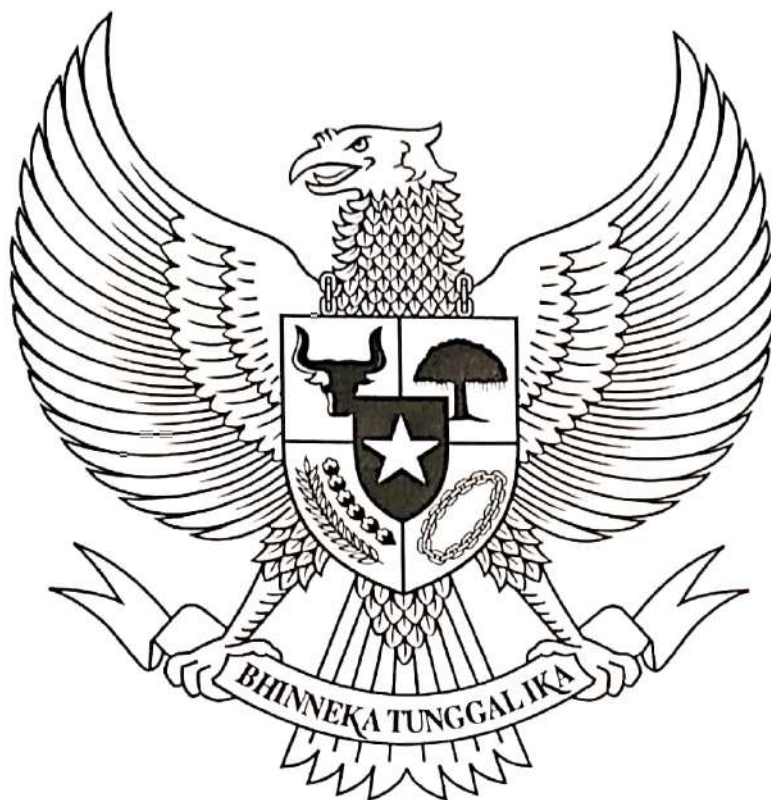


615.1
Ind
s



SUPLEMEN III

FARMAKOPE

INDONESIA

EDISI V

2018

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

615.1
Ind
s

Katalog Dalam Terbitan. Kementerian Kesehatan RI

Indonesia. Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal
Kefarmasian dan Alat Kesehatan

Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V 2018.--

Jakarta : Kementerian Kesehatan RI. 2018

ISBN 978-602-416-467-6

1. Judul I. FORMULARY NATIONAL
II. FORMULARIES III. PHARMACOPOEIAS

SUPLEMEN III

FARMAKOPE EDISI V

Kementerian Kesehatan RI

Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan

Direktorat Produksi dan Distribusi Kefarmasian

Jakarta, 2018

Anggota

Tim Penyusun

Direktorat Produksi dan Distribusi Kefarmasian

Diterbitkan Oleh :

Kementerian Kesehatan RI



Hak Cipta dilindungi oleh Undang-undang

Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya dalam bentuk dan dengan cara apapun juga, baik secara mekanis maupun elektronik termasuk fotocopy rekaman dan lain-lain tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kita panjatkan ke hadirat Tuhan yang Maha Esa karena atas berkah, rahmat, dan karunia-Nya, Penyusunan Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V ini dapat diselesaikan dan diterbitkan pada tahun 2018.

Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V disusun untuk melengkapi persyaratan mutu bahan baku obat dan sediaan obat yang beredar di Indonesia, yang telah menyesuaikan dan mengikuti perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi, khususnya dalam standarisasi bahan baku obat, sediaan obat, metode, dan prosedur analisis, serta perkembangan standar tingkat internasional.

Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari Farmakope Indonesia Edisi V yang telah diterbitkan pada tahun 2014, terdiri dari 199 monografi yaitu 2 monografi baru dan 197 monografi dengan perubahan; 7 lampiran dengan perubahan; 21 pereaksi baru; dan 11 pereaksi dengan perubahan.

Terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada seluruh pihak yang telah berpartisipasi dalam penyusunan dan penerbitan Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V ini. Masukan, kritik, dan saran bagi penyempurnaan standar ini di masa mendatang sangat kami harapkan.

Jakarta,
Direktur Jenderal
Kefarmasian dan Alat Kesehatan,

Dra. Engko Sosialine Magdalene, Apt, M.Biomed.
NIP. 196101191988032001.

DAFTAR ISI

	Halaman
Kata Pengantar.....	iii
Daftar Isi.....	v
Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK. 01.07/MENKES/123/2018 Tentang Panitia Penyusun Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V Tanggal 26 Februari 2018	vii
Surat Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.04.1.23.04.16.1668 Tahun 2016 tentang Pembentukan Tim Pelaksana Penyusunan Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V	xiv
Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/457/2018 Tentang Pemberlakuan Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V Tanggal 24 Agustus 2018.....	xviii
<i>Shading</i> yang Menunjukkan Perubahan pada Farmakope.....	xxii
Daftar Monografi.....	2391
Daftar Lampiran.....	2393
Daftar Perubahan.....	2394
1. Monografi Baru.....	2394
2. Monografi dengan Perubahan.....	2394
3. Lampiran dengan Perubahan.....	2414
4. Pereaksi Baru.....	2414
5. Pereaksi dengan Perubahan.....	2415
Ketentuan Umum Perubahan	2416
Monografi.....	2417
Lampiran.....	2726
Pereaksi, Indikator dan Larutan.....	2753
Indeks.....	I.1



**MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA**

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

NOMOR HK.01.07/MENKES/123/2018

TENTANG

PANITIA PENYUSUN SUPLEMEN III FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa Farmakope Indonesia Edisi V yang telah dilengkapi dengan Suplemen I dan Suplemen II perlu disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang disusun dalam bentuk Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Panitia Penyusun Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V;
- Mengingat : 1. Ordonansi Obat Keras (*Staatsblad* Nomor 419 tahun 1949);
2. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3671);
3. Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5062);

4. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
5. Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3781);
6. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 108/MENKES/SK/IV/2014 tentang Pemberlakuan Farmakope Indonesia Edisi V;
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508);
8. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.02.02/MENKES/366/2015 tentang Pemberlakuan Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi V;
9. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/664/2017 tentang Pemberlakuan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V;

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PANITIA PENYUSUN SUPLEMEN III FARMAKOPE INDONESIA EDISI V.
- KESATU : Susunan keanggotaan Panitia Penyusun Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEDUA : Panitia Penyusun Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V sebagaimana dimaksud dalam Diktum Kesatu yang selanjutnya disebut Panitia, bertugas:
1. memberikan arahan penyusunan Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V;

2. membahas dan menetapkan seluruh naskah yang akan dimuat dalam Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V; dan
3. memberikan rekomendasi kepada Direktur Jenderal yang tugas dan tanggung jawabnya di bidang kefarmasian dan alat kesehatan atas hasil pembahasan seluruh naskah Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V.

- KETIGA : Dalam melaksanakan tugasnya Panitia bertanggung jawab kepada Menteri Kesehatan melalui Direktur Jenderal yang tugas dan tanggung jawabnya di bidang kefarmasian dan alat kesehatan.
- KEEMPAT : Segala biaya yang timbul dalam pelaksanaan tugas Panitia dibebankan pada Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan Tahun Anggaran 2018.
- KELIMA : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 26 Februari 2018

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,


NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/123/2018
TENTANG
PANITIA PENYUSUN SUPLEMEN III
FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

PANITIA PENYUSUN SUPLEMEN III FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

Pelindung : Menteri Kesehatan
Pengarah : Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan
Ketua I : Direktur Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan
Ketua II : Deputi Bidang Pengawasan Produk Terapeutik dan NAPZA, BPOM
Sekretaris I : Direktur Produksi dan Distribusi Kefarmasian
Sekretaris II : Direktur Standardisasi Produk Terapeutik dan PKRT, BPOM

I. Seksi-seksi :

a. Tata Nama, Farmasi Umum dan Perundang-undangan

Ketua : Dra. A. Retno Tyas Utami, M.Epid, Apt
Anggota : 1. Dra. Kustantinah, M.App.Sc, Apt
2. Drs. Richard Pandjaitan, SKM, Apt
3. Dr. Dra. Agusdini Banun, S.Apt., MARS
4. Dra. Nurma Hidayati, M.Epid, Apt
5. Dra. Sri Utami Ekaningtyas, MM, Apt
6. Drs. Arustiyono, MPH, Apt
7. Dra. Augustine Zaini, M.Si, Apt
8. Sundoyo, SH, MKM, M.Hum
9. Budi Djanu Purwanto, SH, MH
10. Reni, S.Si, Apt
11. Dra. Hasti Kusuma, Apt
12. Aan Risma Uli Nainggolan, Apt, M.Si
13. Daryani, S.Si, M.S

b. Biologi/Mikrobiologi

Ketua : Prof. Dr. Wahyono, SU, Apt

- Anggota :
1. Prof. Dr. Ernawati Sinaga, MS, Apt
 2. Dr. Isnaeni, MS, Apt
 3. Dr. Debbie S. Retnoningrum, Apt
 4. Drs. Wusmin Tambunan, M.Si, Apt
 5. Dra. Kusmiaty, M.Pharm, Apt
 6. Dra. Sumaria Sudian, M.Si, Apt
 7. Dra. Dwi Retno, M.Si
 8. Dra. Sutanti Siti Namtini, Apt, PhD
 9. Drs. Riza Sultoni, MM., Apt.
 10. Dra. Ika Prawahyu, M.Biomed
 11. Dra. Herlina Budi, M.Si, Apt
 12. Henny Setiawati, S.Si, Apt
 13. Lusitawati, S.Si, M.Si

c. Farmasetika/Teknologi Farmasi

Ketua : Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA, Apt

- Anggota :
1. Dr. Hasan Rachmat, Apt
 2. Dr. Marline Abdassah, Apt
 3. Dra. Esti Hendradi, Apt, PhD
 4. Drs. Basuki Hadi, MM, Apt
 5. Dra. Anny Sulistyowati, Apt
 6. Dra. Ernawati Mangunatmaja, Apt
 7. Drs. Irmanto Z. Ganin, M.Si, Apt
 8. Ida Warni, Amd
 9. Septi Hanna Dwisari, S.Farm, Apt
 10. Dra. Berlian Hatulusan Hutagalung
 11. Ikka Tjahyaningrum, S.Si., Apt.

d. Farmakokinetik/Biofarmasi

Ketua : Prof. Dr. Yeyet Cahyati Sumirtapura, Apt

- Anggota :
1. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, Apt, MS
 2. Drs. Didik Hasmono, MS, Apt
 3. Dr. Iskandarsyah, MS, Apt
 4. Dra. Hermine Tetrasari, M.Si, Apt
 5. Dra. Ati Setiawati, M.Si, Apt
 6. Drs. Siam Subagyo, M.Si, Apt

7. Dra. Mirawati Siregar, M.Si, Apt
8. Dra. Neviyenti, Apt
9. Dra. T. Rosalin, Apt
10. Dra. Rita Aritonang, Apt
11. Desmaniar, S.Si, Apt
12. Anggrida Saragih, S.Si, Apt
13. Sofiana Sari, S.Farm, Apt

e. Kimia Analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding

Ketua : Prof. Dr. Slamet Ibrahim, DEA, Apt

- Anggota :
1. Prof. Dr. rer. nat. H. M. Yuwono, MS, Apt
 2. Prof. Dr. Sugeng Riyanto, MS, Apt
 3. Drs. JA. Kawira, Apt
 4. Prof. Harmita, Apt
 5. Drs. Janahar Murad, Apt
 6. Drs. Syahrial Tahir, MM, Apt
 7. Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt
 8. Dra. Nani Sukasediati, M.Sc, Apt
 9. Dra. Anggraini Armyn, MM, Apt
 10. Dra. Dini Prapti Karyati, M.Si, Apt
 11. Dra. Hariati Wiratningrum, M.Si, Apt
 12. Tanti Yulianti, M.Si, Apt
 13. Dra. Arum Prasetyaningtias, M.Si, Apt
 14. Lilik Budiarti, S.Si, Apt

II. Dewan Redaksi

Ketua : Dra. Sadiyah, Apt., M.Kes

Wakil Ketua : Dr. Dra. Agusdini Banun Saptaningsih, Apt., MARS

Sekretaris : Drs. Riza Sultoni, Apt, MM

- Anggota :
1. Drs. Richard Pandjaitan, SKM, Apt
 2. Dra. Augustine Zaini, M.Si, Apt
 3. Dra. Nani Sukasediati, M.Sc, Apt
 4. Drs. Janahar Murad, Apt
 5. Drs. Wusmin Tambunan, M.Si, Apt
 6. Drs. Siam Subagyo, M.Si, Apt
 7. Drs. Syahrial Tahir, MM, Apt
 8. Endang Lukitosari

III. Sekretariat

- Ketua : Drs. Riza Sultoni, Apt, MM
- Wakil Ketua : Muhammad Zulfikar Biruni, Apt
- Anggota : 1. Wenny Indriasari, M.Si., Apt
2. Eduward Gunawan, S.Si., Apt
3. Mutiara Djayanis Tia, S.Farm., Apt
4. Abni Rachmi Nopitasari, S.Farm., Apt
5. Ari Ariefah H., S.Farm., Apt
6. Arie Restiati, SST., M.Si
7. Mariza Isriani, S.Si., Apt
8. Rr. Alvira Widjaya, S.Far., Apt
9. Hasti Ristina Sari, S.Farm., Apt
10. Teza Dwi Aditya

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,


NILA FARID MOELOEK

“SHADING” YANG MENUNJUKKAN PERUBAHAN PADA FARMAKOPE

Shading pada teks farmakope digunakan untuk menandai bagian yang mengalami perubahan, penghilangan atau penambahan.

Jika terdapat perubahan pada suatu parameter maka pada awal parameter yang diubah dituliskan kata ***Perubahan***. Jika terdapat penambahan parameter, dituliskan ***Tambahan persyaratan***. Untuk parameter yang dihilangkan pada awal parameter dituliskan ***Hilangkan persyaratan***.

Contoh:

Perubahan

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

Tambahan persyaratan

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mg amoksisilin, jika pada etiket tertera amoksisilin steril atau harus dilakukan proses sterilisasi untuk pembuatan sediaan injeksi.

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 195° dan 199°.

DAFTAR MONOGRAFI

1	Akseroftol	35	Disopiramida
2	Aloksiprin	36	Doksorubisin Hidroklorida
3	Tablet Aloksiprin	37	Doksorubisin Hidroklorida untuk Injeksi
4	Alopurinol	38	Droperidol
5	Suspensi Oral Alumina dan Magnesia	39	Efedrin Hidroklorida
6	Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon	40	Tablet Efedrin Hidroklorida
7	Salep Amfoterisin B	41	Ekonazol Nitrat
8	Amobarbital Natrium	42	Emetin Hidroklorida
9	Injeksi Amobarbital Natrium	43	Injeksi Emetin Hidroklorida
10	Amoksisilin Natrium	44	Enfluran
11	Tablet Ampisilin	45	Ergometrin Maleat
12	Antazolin Hidroklorida	46	Tablet Ergometrin Maleat
13	Apomorfin Hidroklorida	47	Tablet Ergotamin Tartrat dan Kofein
14	Tablet Asam Aminokaproat	48	Tablet Eritromisin
15	Tablet Asam Asetilsalisilat	49	Salep Eritromisin
16	Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar	50	Eritromisin Etilsuksinat
17	Tablet Efervesen Asam Asetilsalisilat untuk Larutan Oral	51	Tablet Eritromisin Etilsuksinat
18	Asam Salisilat	52	Eritromisin Stearat
19	Asam Valproat	53	Tablet Eritromisin Stearat
20	Larutan Oral Asam Valproat	54	Estradiol Sipionat
21	Asebutolol Hidroklorida	55	Etilmorfin Hidroklorida
22	Krim Asiklovir	56	Etinil Estradiol
23	Azatadin Maleat	57	Fenilefrin Hidroklorida
24	Azatioprin	58	Fenitoin
25	Azitromisin	59	Fenitoin Natrium
26	Tablet Azitromisin	60	Suspensi Oral Fenitoin
27	Azitromisin untuk Suspensi Oral	61	Fenoterol Hidrobromida
28	Benzokain	62	Flufenazin Enantat
29	Bupivakain Hidroklorida Dalam Injeksi Dekstrosa	63	Flukloksasilin Natrium
30	Deksametason Natrium Fosfat	64	Fluokortolon Heksanoat
31	Tablet Deksklorfeniramin Maleat	65	Fluokortolon Pivalat
32	Dekualinium Klorida	66	Tablet Fluoksetin
33	Dibekasin Sulfat	67	Fluosinolon asetonida
34	Difenoksilat Hidroklorida	68	Flurasepam Hidroklorida
		69	Flurbiprofen Natrium
		70	Furosemida
		71	Injeksi Furosemida

72	Tablet Furosemida	112	Tablet Levotiroksin Natrium
73	Tablet Gemfibrosil	113	Larutan Oral-Topikal Lidokain Hidroklorida
74	Gentian Violet	114	Linestrenol
75	Hidrokuinon	115	Loratadin
76	Hiosin Hidrobromida	116	Tablet Lorazepam
77	Injeksi Hiosin Hidrobromida	117	Magnesium Oksida
78	Tablet Hiosin Hidrobromida	118	Manitol
79	Idoksuridin	119	Mepiramin Maleat
80	Indometasin	120	Merkaptopurin
81	Kapsul Indometasin	121	Metamizol Natrium
82	Iodum	122	Metaproterenol Sulfat
83	Isoniazid	123	Tablet Metildopa
84	Tablet Lepas Lambat Isosorbid Mononitrat	124	Metilprednisolon Asetat
85	Kalium Permanganat	125	Metil Salisilat
86	Kalium Guaiakolsulfonat	126	Metiltestosteron
87	Kamfer	127	Injeksi Metoklopramida
88	Kaolin Ringan	128	Tablet Metoklopramida
89	Kaptopril	129	Metoprolol Tartrat
90	Karbamazepin	130	Injeksi Metronidazol
91	Suspensi Oral Karbamazepin	131	Tablet Metronidazol
92	Tablet Karbamazepin	132	Mikonazol Nitrat
93	Karisoprodol	133	Morfin Hidroklorida
94	Ketokonazol	134	Nadolol
95	Tablet Ketorolak Trometamin	135	Nafazolin Nitrat
96	Tablet Khlordiazepoksida Hidroklorida	136	Tablet Naproksen Natrium
97	Klorokuin Sulfat	137	Natrium Hidrogen Karbonat
98	Tablet Klaritromisin	138	Injeksi Natrium Hidrogen Karbonat
99	Klemastin Fumarat	139	Tablet Natrium Hidrogen Karbonat
100	Klofazimin	140	Natrium Klorida
101	Kapsul Klofazimin	141	Injeksi Natrium Klorida Majemuk
102	Klomifen Sitrat	142	Natrium Nitroprusida
103	Klorheksidin Hidroklorida	143	Natrium Salisilat
104	Klorokuin	144	Natrium Sitrat
105	Kodein Fosfat	145	Natrium Tiosulfat
106	Kodein Hidroklorida	146	Injeksi Natrium Tiosulfat
107	Kokain Hidroklorida	147	Neomisin Sulfat
108	Kresol	148	Neostigmin Bromida
109	Kuinidin Sulfat	149	Neostigmin Metilsulfat
110	Kuinin Hidroklorida	150	Injeksi Neostigmin Metilsulfat
111	Levodopa	151	Nikotinamida

152	Nitrazepam	176	Sefotaksim Natrium
153	Tablet Noretisteron	177	Kapsul Sefradin
154	Garam Oralit	178	Sianokobalamin
155	Injeksi Pankuronium Bromida	179	Tablet Siklofosfamida
156	Parasetamol	180	Siklosporin
157	Perfenazin	181	Larutan Oral Siklosporin
158	Pilokarpin Hidroklorida	182	Sisplatin
159	Pirantel Pamoat	183	Sisplatin untuk Injeksi
160	Piridostigmin Bromida	184	Sistein Hidroklorida
161	Povidon Iodum	185	Sulfadimidin
162	Tablet Prazosin Hidroklorida	186	Sulfametoksazol
163	Prednison	187	Tablet Telmisartan
164	Prometazin Teoklat	188	Tetrahidrozinol Hidroklorida
165	Propilen Glikol	189	Tetrakain
166	Propiliodon	190	Tetrakain Hidroklorida
167	Propiltiourasil	191	Timerosal
168	Protamin Sulfat	192	Timol
169	Injeksi Protamin Sulfat	193	Timolol Maleat
170	Pseudoefedrin Hidroklorida	194	Tiopental Natrium untuk Injeksi
171	Repaglinida	195	Triheksifenidil Hidroklorida
172	Tablet Repaglinida	196	Valsartan
173	Riboflavin 5'-Natrium Fosfat	197	Zink Klorida
174	Salbutamol Sulfat	198	Zink Sulfat
175	Salisilamida	199	Zink Undesilat

DAFTAR LAMPIRAN

<61> Uji Efektifitas Antimikroba
<291> Uji Identifikasi Umum
<321> Uji Batas Arsen
<511> Penetapan Kadar Vitamin A
<861> Isi Minimum
<1231> Uji Disolusi
<1271> Wadah

DAFTAR PERUBAHAN

MONOGRAFI BARU

1 Injeksi Amobarbital Natrium

2 Bupivakain Hidroklorida Dalam Injeksi Dekstrosa

MONOGRAFI DENGAN PERUBAHAN

Akseroftol

Nama kimia

BM

Definisi

Penandaan (tambahan)

Hidrazin (tambahan)

Senyawa sejenis (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Aloksiprin

Baku pembanding (tambahan)

Identifikasi

Logam berat

Salisilat terikat

Asam asetilsalisilat bebas

Penetapan kadar aluminium

Penetapan kadar salisilat total

Suspensi Oral Alumina dan Magnesia

Definisi

Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon

Definisi

Natrium

Penetapan kadar polidimetilsiloksan

Tablet Aloksiprin

Baku pembanding (tambahan)

Identifikasi

Salisilat bebas

Salisilat terikat

Penetapan kadar

Penandaan (tambahan)

Salep Amfoterisin B

Air

Wadah dan penyimpanan

Amobarbital Natrium

Judul

Definisi

Pemerian

Kelarutan

Identifikasi

Susut pengeringan

Syarat lain

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Alopurinol

Definisi

Baku pembanding

Kemurnian kromatografi (hilangkan)

Cemaran senyawa organik mudah menguap

(hilangkan)

Amoksisilin Natrium

Nama kimia
Definisi
Baku pembanding
Definisi
Hasil degradasi (hilangkan)
Senyawa sejenis (tambahan)
Asam 2-etilheksanoat
Natrium klorida (hilangkan)
Sterilitas (hilangkan)
Pirogen (hilangkan)
Endotoksin bakteri (tambahan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Tablet Ampisilin

Baku pembanding
Identifikasi
Susut pengeringan (hilangkan)
Air
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan
Penandaan (tambahan)

Antazolin Hidroklorida

Nama kimia
BM
Pemerian
Kelarutan
Identifikasi
Kejernihan larutan (tambahan)
Warna dan akromisitas (tambahan)
pH (hilangkan)
Keasaman-kebasaan (tambahan)
Susut pengeringan
Sisa pemijaran
Logam berat (tambahan)
Senyawa sejenis (tambahan)

Apomorfin Hidroklorida

Definisi
Pemerian
Baku pembanding
Identifikasi
Rotasi jenis
Susut pengeringan
Hasil urai (hilangkan)
Cemaran umum (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Tablet Asam Aminokaproat

Baku pembanding
Identifikasi
Disolusi

Tablet Asam Asetilsalisilat

Definisi
Baku pembanding
Identifikasi
Asam salisilat bebas
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Asam Salisilat

Definisi
Baku pembanding
Identifikasi
Jarak lebur (hilangkan)
Sulfat
Logam berat
Zat mudah terarangkan (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Asam Valproat

Baku pembanding
Identifikasi

Indeks bias (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)
Penetapan kadar

Larutan Oral Asam Valproat

Judul
Definisi
Identifikasi
Penetapan kadar

Asebutolol Hidroklorida

Baku pembanding
Identifikasi
Jarak lebur (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Krim Asiklovir

Definisi
Baku pembanding
Identifikasi
Batas mikroba (tambahan)
Isi minimum (tambahan)
Guanin
Penetapan kadar

Azatadin Maleat

Identifikasi
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Azatioprin

Definisi
Baku pembanding
Identifikasi

Keasaman atau kebasaan (hilangkan)
Batas merkaptopurin (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Azitromisin

Rumus molekul dan BM
Definisi
Pemerian
Kelarutan (tambahan)
Baku pembanding
Identifikasi
Sifat hablur
Air
Cemaran organik
Penetapan kadar
Penandaan

Tablet Azitromisin

Baku pembanding
Disolusi
Senyawa sejenis (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Azitromisin untuk Suspensi Oral

Baku pembanding
Air (hilangkan)
Penetapan kadar

Benzokain

Baku pembanding
Identifikasi
Jarak lebur (hilangkan)
Reaksi (hilangkan)
Zat mudah terarangkan (hilangkan)
Cemaran umum (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Dekualinium Klorida

Nama kimia
Pemerian
Kelarutan
Baku pembanding
Identifikasi
Kejernihan larutan (tambahan)
Warna dan akromisitas (tambahan)
Keasaman-kebasaan (tambahan)
Senyawa sejenis (tambahan)
Alkaloid lain (hilangkan)
Amina non kuaterner (hilangkan)
Susut pengeringan
Sisa pemijaran
Zat mudah terarangkan (tambahan)
Penetapan kadar

Deksametason Natrium Fosfat

BM
Definisi
Baku pembanding
Identifikasi
Rotasi jenis
Air
Etanol
Ion fosfat
Batas deksametason bebas
Kemurnian kromatografi
Cemaran organik
Penetapan kadar

Tablet Deksklorfeniramin Maleat

Disolusi
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Dibekain Sulfat

Nama kimia
Rumus molekul
Definisi

Pemerian
Kelarutan
Identifikasi
Pirogen (hilangkan)
Daya hipotensif (hilangkan)
Toksisitas abnormal (hilangkan)
Sterilitas (hilangkan)
Kejernihan larutan (tambahan)
Rotasi optik (tambahan)
Logam berat (tambahan)
Susut pengeringan
Penetapan potensi
Wadah dan penyimpanan (tambahan)

Difenoksilat Hidroklorida

Nama kimia
Baku pembanding
Identifikasi
Jarak lebur (hilangkan)
Cemaran umum (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Disopiramida

Nama kimia
Pemerian
Kelarutan
Baku pembanding
Identifikasi
Logam berat (tambahan)
Susut pengeringan
Sisa pemijaran
Senyawa sejenis
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan (tambahan)

Doksorubisin Hidroklorida

Baku pembanding
Identifikasi

Kemurnian kromatografi (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Aseton dan etanol

Penetapan kadar

Baku pembanding

Identifikasi

Jarak lebur (hilangkan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

Doksorubisin Hidroklorida untuk Injeksi

Baku pembanding

Identifikasi

Syarat lain

Keseragaman sediaan (tambahan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Emetin Hidroklorida

Definisi

Baku pembanding

Wadah dan penyimpanan

Injeksi Emetin Hidroklorida

Baku pembanding

Identifikasi

Sefaelin

Droperidol

Identifikasi

Jarak lebur (hilangkan)

4,4'-bis[1,2,3,6-tetrahidro-4-(2-okso-1-benzimi dazolinil)-1-piridil] butirofenon

Enfluran

Jarak destilasi (hilangkan)

Efedrin Hidroklorida

BM

Pemerian

Baku pembanding

Rotasi jenis

Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)

Cemaran umum

Ergometrin Maleat

Baku pembanding

Rotasi jenis

Alkaloida sejenis

Tablet Ergometrin Maleat

Baku pembanding

Alkaloid sejenis

Tablet Efedrin Hidroklorida

Baku pembanding

Keseragaman sediaan (tambahan)

Senyawa sejenis

Penetapan kadar

Tablet Ergotamin Tartrat dan Kofein

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Disolusi

Ergotaminin dan cemaran senyawa sejenis ergotamin lainnya (tambahan)

Teofilin dan cemaran senyawa sejenis kofein lainnya (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Ekonazol Nitrat

Nama kimia

Definisi

Pemerian

Kelarutan

Salep Eritromisin

Baku pembanding
Identifikasi
Air
Penetapan potensi (hilangkan)
Penetapan kadar (tambahan)
Wadah dan penyimpanan

Tablet Eritromisin

Identifikasi

Eritromisin Etilsuksinat

Definisi
Baku pembanding
Sifat hablur
pH (hilangkan)
Senyawa sejenis (tambahan)
Penetapan potensi (hilangkan)
Penetapan kadar (tambahan)
Penandaan (tambahan)

Tablet Eritromisin Etilsuksinat

Baku pembanding
Identifikasi
Disolusi
Air (hilangkan)

Eritromisin Stearat

Baku pembanding
pH (hilangkan)
Senyawa sejenis (tambahan)
Penetapan potensi (hilangkan)
Penetapan kadar (tambahan)

Tablet Eritromisin Stearat

Baku pembanding
Identifikasi
Disolusi

Estradiol Sipionat

Baku pembanding
Identifikasi
Jarak lebur (hilangkan)
Rotasi jenis
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Etilmorfin Hidroklorida

Nama kimia
Kelarutan
Identifikasi
pH (hilangkan)
Warna dan akromisitas (tambahan)
Keasaman-kebasaan (tambahan)
Senyawa sejenis
Penetapan kadar

Etinil Estradiol

Rumus bangun
BM
Baku pembanding
Identifikasi
Rotasi jenis
Penetapan kadar

Fenilefrin Hidroklorida

Definisi
Baku pembanding
Identifikasi
Jarak lebur (hilangkan)
Rotasi jenis
Klorida dan sulfat
Keton (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Kandungan klorida (hilangkan)
Penetapan kadar

Fenitoin

Baku pembanding
Identifikasi
Kejernihan dan warna larutan (hilangkan)
Batas benzofenon (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)
Penetapan kadar

Fenitoin Natrium

Baku pembanding
Identifikasi
Kejernihan dan warna larutan (hilangkan)
Senyawa organik
Penetapan kadar

Suspensi Oral Fenitoin

Baku pembanding
Identifikasi
Disolusi
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Fenoterol Hidrobromida

Nama kimia
Definisi
Pemerian
Kelarutan
Baku pembanding
Identifikasi
pH
Kejernihan larutan
Warna dan akromisitas
Besi
Fenon (hilangkan)
Enansiomer (SR)- dan (RS)- (hilangkan)
Senyawa sejenis (tambahan)

Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Flufenazin Enantat

Pemerian
Kelarutan
Baku pembanding
Penetapan kadar

Flukloksasilin Natrium

Nama kimia
Kelarutan
Baku pembanding
Identifikasi
Kejernihan larutan (tambahan)
pH
Sterilitas (hilangkan)
Diklorometan (hilangkan)
Senyawa penyerap iodum (hilangkan)
N,N Dimetilanilin (tambahan)
Asam 2-etilheksanoat (tambahan)
Senyawa sejenis (tambahan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Fluokortolon Heksanoat

Pemerian
Baku pembanding
Identifikasi
Steroid asing sejenis (hilangkan)
Senyawa sejenis (tambahan)

Fluokortolon Pivalat

Nama kimia
Pemerian
Kelarutan
Baku pembanding
Identifikasi
Titik lebur (hilangkan)
Serapan cahaya (hilangkan)

Susut pengeringan
Steroid asing sejenis (hilangkan)
Senyawa sejenis (tambahan)
Penetapan kadar

Tablet Fluoksetin

Definisi
Baku pembanding
Identifikasi
Disolusi
Cemaran organik
Penetapan kadar

Fluosinolon asetonida

Rumus molekul dan BM
Baku pembanding
Identifikasi
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar
Penandaan (tambahan)

Flurasepam Hidroklorida

BM
Pemerian
Kelarutan
Baku pembanding
Identifikasi
Air (tambahan)
Susut pengeringan (hilangkan)
Batas ion fluorida
Senyawa sejenis

Flurbiprofen Natrium

Nama kimia
Rumus molekul dan BM
Definisi
Baku pembanding
Identifikasi
Rotasi jenis

Penetapan kadar dan batas asam 2-(4-bifenilil)propionate (hilangkan)
Senyawa sejenis A flurbiprofen (tambahan)
Penetapan kadar (tambahan)

Furosemida

Baku pembanding
Identifikasi
Susut pengeringan
Cemaran organik
Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)
Wadah dan penyimpanan

Injeksi Furosemida

Baku pembanding
Senyawa sejenis B furosemida
Penetapan kadar

Tablet Furosemida

Baku pembanding
Senyawa sejenis B furosemida
Penetapan kadar

Garam oralit

Definisi
Pemerian (hilangkan)
Identifikasi
Keseragaman sediaan
Isi minimum (hilangkan)
Penetapan kadar
Penetapan kadar natrium
Penetapan kadar kalium
Penetapan kadar klorida
Penetapan kadar sitrat
Penetapan kadar glukosa
Wadah dan penyimpanan
Penandaan (hilangkan)

Tablet Gemfibrosil

Baku pembandingan
Identifikasi
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Gentian Violet

Nama kimia
Zink
Cemaran organik

Hidrokuinon

Pemerian
Baku pembandingan
Identifikasi
Penetapan kadar

Hiosin Hidrobromida

Baku pembandingan
Identifikasi
Jarak lebur (hilangkan)
Air

Tablet Hiosin Hidrobromida

Baku pembandingan
Penetapan kadar

Idoksuridin

Kelarutan
Baku pembandingan
Identifikasi
Penetapan kadar

Indometasin

Nama kimia
Definisi
Baku pembandingan
Identifikasi
Susut pengeringan
Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Kapsul Indometasin

Baku pembandingan
Identifikasi
Disolusi
Penetapan kadar

Iodum

Rumus molekul dan BM
Kelarutan
Identifikasi

Isoniazid

Pemerian
Kelarutan
Baku pembandingan
Identifikasi
Jarak lebur (hilangkan)
Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Tablet Lepas Lambat Isosorbid Mononitrat

Identifikasi
Disolusi
Cemaran organik
Penetapan kadar

Kalium Permanganat

Penetapan kadar

Kalium Guaiakolsulfonat

Judul monografi
Baku pembandingan
Identifikasi
Penetapan kadar

Kamfer

Kelarutan
Rotasi jenis
Kejernihan larutan
Sisa senyawa tidak mudah menguap
Penandaan (tambahan)

Kaolin Ringan

Identifikasi
Susut pemijaran
Klorida

Kaptopril

Kelarutan
Baku pembanding
Rotasi jenis
Zat sejenis (hilangkan)
Senyawa sejenis (tambahan)
Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)

Karbamazepin

Nama kimia
Baku pembanding
Identifikasi
Keasaman
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Suspensi Oral Karbamazepin

Baku pembanding
Identifikasi
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Tablet Karbamazepin

Baku pembanding
Identifikasi
Air (hilangkan)

Disolusi

Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan
Penandaan (tambahan)

Karisoprodol

Nama kimia
Baku pembanding
Identifikasi
Jarak lebur (hilangkan)
Sisa pemijaran (tambahan)
Meprobramat (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Ketokonazol

BM
Baku pembanding
Identifikasi
Jarak lebur (hilangkan)
Rotasi jenis
Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Tablet Ketorolak Trometamin

Baku pembanding
Identifikasi
Keseragaman sediaan
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Tablet Khlordiazepoksida Hidroklorida

Definisi
Baku pembanding
Senyawa sejenis

Penetapan kadar

Khlorokuin Sulfat

Nama kimia

Rumus molekul dan BM

Definisi

Kelarutan

Baku pembanding

Identifikasi

Kejernihan larutan (tambahan)

Warna dan akromisitas (tambahan)

Timbal (hilangkan)

Klorida (hilangkan)

Sisa pemijaran

Logam berat (tambahan)

Senyawa sejenis

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Tablet Klaritromisin

Baku pembanding

Disolusi

Susut pengeringan

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Klemastin Fumarat

BM

Pemerian

Baku pembanding

Identifikasi

Kejernihan dan warna larutan

pH

Kemurnian kromatografi (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Klofazimin

Definisi

Kelarutan

Baku pembanding

Identifikasi

Kemurnian kromatografi (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Kapsul Klofazimin

Baku pembanding

Identifikasi

Kemurnian kromatografi (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Klomifen Sitrat

Identifikasi

Isomer-Z

Senyawa sejenis (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Larutan Klorheksidin Glukonat

Nama kimia

Rumus molekul dan BM

Baku pembanding

Pemerian (tambahan)

Kelarutan (tambahan)

Identifikasi

Bobot jenis

Cemaran organik

Penetapan kadar

Klorheksidin Hidroklorida

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Cemaran organik

p-kloroanilin

Penetapan kadar

Klorokuin

BM
Baku pembandingan
Identifikasi
Wadah dan penyimpanan

Kodein Fosfat

Rumus molekul dan BM
Baku pembandingan
Morfin
Kemurnian kromatografi
Wadah dan penyimpanan

Kodein Hidroklorida

Definisi
Kelarutan
Baku pembandingan
Identifikasi
Kejernihan larutan
Warna dan akromisitas
Keasaman atau kebasaan
Rotasi jenis
Sisa pemijaran (hilangkan)
Sulfat
Air (tambahan)
Morfin (hilangkan)
Senyawa sejenis
Penetapan kadar

Kokain Hidroklorida

Baku pembandingan

Kresol

Pemerian
Kelarutan
Jarak destilasi
Hidrokarbon
Fenol

Kuinidin Sulfat

BM
Pemerian
Kelarutan
Identifikasi
Rotasi jenis
Cemaran organik
Dihidrokuinidin sulfat
Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)
Penetapan kadar

Kuinin Hidroklorida

Baku pembandingan
Identifikasi
Warna dan akromisitas
pH
Cemaran organik
Penetapan kadar

Levodopa

BM
Identifikasi
Cemaran organik
Penetapan kadar

Tablet Levotiroksin Natrium

Definisi
Baku pembandingan
Identifikasi
Disolusi
Natrium liotironin
Penetapan kadar
Penandaan (tambahan)

Larutan Oral-Topikal Lidokain Hidroklorida

Baku pembandingan
Identifikasi
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Linestrenol

Definisi

Baku pembanding

Kejernihan larutan (tambahan)

Jarak lebur (hilangkan)

Rotasi jenis

Susut pengeringan

Sisa pemijaran (hilangkan)

Senyawa sejenis

Penetapan kadar

Loratadin

Baku pembanding

Jarak lebur (hilangkan)

Senyawa sejenis (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Penandaan (tambahan)

Tablet Lorazepam

Baku pembanding

Disolusi

Keseragaman sediaan

Senyawa sejenis (hilangkan)

Magnesium Oksida

Sisa pemijaran

Alkali bebas dan garam laut

Kalsium

Penetapan kadar

Penandaan

Manitol

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Rotasi jenis (hilangkan)

Kejernihan larutan (tambahan)

Konduktivitas (tambahan)

Batas mikroba (tambahan)

Endotoksin bakteri (tambahan)

Keasaman (hilangkan)

Susut pengeringan

Klorida (hilangkan)

Sulfat (hilangkan)

Arsen (hilangkan)

Gula mereduksi

Nikel (tambahan)

Penetapan kadar

Penandaan (tambahan)

Mepiramin Maleat

Senyawa sejenis

Cemaran senyawa organik mudah menguap
(hilangkan)

Merkaptopurin

BM

Baku pembanding

Identifikasi

Sisa pemijaran (tambahan)

Air

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Metamizol Natrium

Judul monografi

Pemerian

Kelarutan (tambahan)

Baku pembanding (tambahan)

Identifikasi

Natrium bisulfit (hilangkan)

Kejernihan larutan (tambahan)

Warna dan akromisitas (tambahan)

Keasaman-kebasaan (tambahan)

Sulfat (tambahan)

Arsen (hilangkan)

Susut pengeringan

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Metaproterenol Sulfat

Identifikasi

*Cemaran senyawa organik mudah menguap
(hilangkan)*

Metil Salisilat

Definisi

Baku pembanding (tambahan)

Identifikasi

Logam berat

Penetapan kadar

Penandaan (tambahan)

Tablet Metildopa

Baku pembanding

Disolusi

Penetapan kadar

Metilprednisolon Asetat

Baku pembanding

Kemurnian kromatografi (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Metiltestosteron

BM

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Jarak lebur (hilangkan)

Kemurnian kromatografi (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Injeksi Metoklopramida

Judul monografi

Penetapan kadar

Tablet Metoklopramida

Judul monografi

Baku pembanding

Identifikasi

Metoprolol Tartrat

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Kemurnian kromatografi (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Injeksi Metronidazol

Baku pembanding

Identifikasi

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Tablet Metronidazol

Baku pembanding

Identifikasi

Disolusi

Keseragaman sediaan

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Mikonazol Nitrat

BM

Baku pembanding

Kemurnian kromatografi (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Cemaran umum (hilangkan)

Morfin Hidroklorida

Definisi
Kelarutan
Baku pembandingan (tambahan)
Identifikasi
Kejernihan larutan
Warna dan akromisitas
Keasaman-kebasaan
Rotasi jenis
Mekonat (hilangkan)
Susut pengeringan (hilangkan)
Air (tambahan)
Sisa pemijaran
Senyawa sejenis (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Nadolol

Definisi
Baku pembandingan
Identifikasi
Komposisi rasemat
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Nafazolin Nitrat

Identifikasi
Suhu lebur (hilangkan)
Warna dan akromisitas
Susut pengeringan
N-(naftilasetil)etilendiamin (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)

Tablet Naproksen Natrium

Baku pembandingan
Identifikasi
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Natrium Bikarbonat

Baku pembandingan (hilangkan)
Identifikasi
Karbonat
Karbonat normal
Klorida dan sulfat
Sulfat (hilangkan)
Sulfur (tambahan)
Aluminium
Arsen
Kalium
Magnesium
Tembaga
Besi
Logam berat
Amonia
Senyawa organik

Injeksi Natrium Hidrogen Karbonat

Judul monografi
Definisi
Baku pembandingan
Wadah dan penyimpanan

Tablet Natrium Hidrogen Karbonat

Judul monografi

Natrium Klorida

Baku pembandingan (tambahan)
Aluminium
Besi
Besi (II) sianida
Fosfat
Magnesium dan logam alkali tanah
Nitrit
Sulfat
Sterilitas
Penandaan

Injeksi Natrium Klorida Majemuk

Penetapan kadar kalsium

Penetapan kadar klorida

Penandaan (tambahan)

Natrium Nitroprusida

Nama kimia

Baku pembandingan

Natrium Salisilat

Kelarutan

Baku pembandingan (tambahan)

Identifikasi

*Cemaran senyawa organik mudah menguap
(hilangkan)*

Natrium Sitrat

Nama kimia

Identifikasi

Tartrat

Logam berat

Penandaan (tambahan)

Natrium Tiosulfat

Nama kimia

Rumus molekul dan BM

Identifikasi

Arsen (hilangkan)

Injeksi Natrium Tiosulfat

Definisi

Neomisin Sulfat

Baku pembandingan

Identifikasi

pH

Syarat lain

Neostigmin Bromida

Pemerian

Kelarutan

Neostigmin Metilsulfat

Baku pembandingan

Identifikasi

Injeksi Neostigmin Metilsulfat

Baku pembandingan

Identifikasi

Nikotinamida

Baku pembandingan

Identifikasi

pH (hilangkan)

Senyawa sejenis (hilangkan)

*Cemaran senyawa organik mudah menguap
(hilangkan)*

Penetapan kadar

Nitrazepam

Baku pembandingan

Identifikasi

Suhu lebur (hilangkan)

Logam berat (hilangkan)

Senyawa sejenis (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Tablet Noretisteron

Disolusi

Penetapan kadar

Penandaan (tambahan)

Injeksi Pankuronium Bromida

Definisi

Pemerian (hilangkan)

Baku pembandingan

Identifikasi

Endotoksin bakteri (tambahan)

Bahan partikulat dalam injeksi (tambahan)

Senyawa sejenis (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Parasetamol

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Jarak lebur (hilangkan)

Air (hilangkan)

Susut pengeringan (tambahan)

Klorida (hilangkan)

Sulfat (hilangkan)

Sulfida (hilangkan)

Zat mudah terarangkan (hilangkan)

p-Kloroasetanilida (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Perfenazin

Baku pembanding

Kejernihan dan warna larutan (hilangkan)

Identifikasi

Jarak lebur (hilangkan)

Susut pengeringan

Cemaran umum (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Pilokarpin Hidroklorida

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Jarak lebur (hilangkan)

Rotasi jenis

Zat mudah terarangkan

Cemaran organik (tambahan)

Cemaran umum (hilangkan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Pirantel Pamoat

Baku pembanding

Identifikasi

Besi

Senyawa sejenis (hilangkan)

Asam pamoat

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Piridostigmin Bromida

Baku pembanding

Susut pengeringan

Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)

Povidon Iodum

Pemerian

Sisa pemijaran

Kandungan nitrogen

Ion iodida

Tablet Prazosin Hidroklorida

Baku pembanding

Senyawa sejenis (tambahan)

Penetapan kadar

Penandaan (tambahan)

Prednison

BM

Definisi

Baku pembanding

Air

Cemaran organik

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Penandaan (hilangkan)

Prometazin Teoklat

Nama kimia

Pemerian
Kelarutan
Identifikasi
Senyawa sejenis

Propilen Glikol

Baku pembanding
Identifikasi
Dietilen glikol dan etilen glikol (tambahan)
Sulfat
Arsen (hilangkan)
Cemaran senyawa organik mudah menguap
(hilangkan)
Penetapan kadar

Propiliodon

Wadah dan penyimpanan

Propiltiourasil

Pemerian
Baku pembanding
Cemaran umum

Injeksi Propranolol Hidroklorida

Definisi
Baku pembanding
Penetapan kadar

Tablet Propranolol Hidroklorida

Baku pembanding
Keseragaman sediaan
Penetapan kadar

Protamin Sulfat

Definisi
Baku pembanding
Identifikasi (tambahan)
Endotoksin bakteri (tambahan)
pH (tambahan)
Uji batas besi (tambahan)

Metilmerkuri (tambahan)
Sulfat
Nitrogen (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (tambahan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Injeksi Protamin Sulfat

Definisi
Baku pembanding
Identifikasi
pH (tambahan)
Bahan partikulat dalam injeksi (tambahan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Pseudoefedrin Hidroklorida

Baku pembanding
Rotasi jenis
pH
Cemaran organik
Penetapan kadar

Repaglinida

Definisi
Pemerian
Baku pembanding
Identifikasi
Rotasi jenis (hilangkan)
Susut pengeringan
Cemaran organik
Kemurnian enansiomer (tambahan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Tablet Repaglinida

Baku pembanding
Identifikasi
Disolusi
Susut pengeringan (hilangkan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

Riboflavin 5'-Natrium Fosfat

Judul monografi

Rumus kimia

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Rotasi jenis

pH

Fosfat bebas

Riboflavin bebas dan riboflavin difosfat

Lumiflavin

Penetapan kadar

Salbutamol Sulfat

Baku pembanding

Salisilamida

Baku pembanding

Identifikasi

Kemurnian kromatografi (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

*Cemaran senyawa organik mudah menguap
(hilangkan)*

Sefotaksim Natrium

Definisi

Pemerian

Baku pembanding

Kejernihan dan warna larutan (hilangkan)

Kemurnian kromatografi (hilangkan)

Syarat lain (hilangkan)

Sterilitas (tambahan)

Endotoksin bakteri (tambahan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Penandaan (tambahan)

Kapsul Sefradin

Baku pembanding

Identifikasi

Penetapan kadar

Penandaan (tambahan)

Sianokobalamin

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Pseudo sianokobalamin (hilangkan)

Senyawa sejenis (tambahan)

Penetapan kadar

Tablet Siklofosfamida

Baku pembanding

Identifikasi

Disolusi

Keseragaman sediaan

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Siklosporin

Definisi

Baku pembanding

Cemaran organik

Penetapan kadar

Larutan Oral Siklosporin

Baku pembanding

Identifikasi

Etanol

Penetapan kadar

Sisplatin

BM

Baku pembanding

Identifikasi

Perbandingan kemurnian ultraviolet

Sisplatin untuk Injeksi

Baku pembandingan
Identifikasi
Larutan terkonstitusi
Wadah dan penyimpanan

Sistein Hidroklorida

Nama kimia
BM
Susut pengeringan
Sulfat
Senyawa sejenis
Penetapan kadar

Sulfadimidin

Baku pembandingan
Penetapan kadar

Sulfametoksazol

Baku pembandingan
Cemaran organik

Tablet Telmisartan

Baku pembandingan
Disolusi
Penetapan kadar
Penandaan (tambahan)

Tetrahidrozolin Hidroklorida

Baku pembandingan
Cemaran umum

Tetrakain

BM
Definisi
Baku pembandingan
Identifikasi
Jarak lebur (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Tetrakain Hidroklorida

Definisi
Baku pembandingan
Identifikasi
Syarat lain
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Timerosal

Definisi
Baku pembandingan
Identifikasi
Zat larut dalam eter (hilangkan)
Ion raksa
Zat mudah terarangkan (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Penetapan kadar

Timol

Baku pembandingan (tambahan)
Identifikasi

Timolol Maleat

Definisi
Baku pembandingan
Identifikasi
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Cemaran organik (tambahan)
Perubahan

Tiopental Natrium untuk Injeksi

Baku pembandingan
Identifikasi (tambahan)
Keseragaman sediaan (tambahan)
Sterilitas (tambahan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Triheksifenidil Hidroklorida

Baku pembanding

pH (tambahan)

Klorida (hilangkan)

Kemurnian kromatografi (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Zink Klorida

Pemerian

Alkali dan alkali tanah

*Cemaran senyawa organik mudah menguap
(hilangkan)*

Valsartan

Nama kimia

Baku pembanding

Uji batas senyawa sejenis A valsartan

Uji batas senyawa sejenis B valsartan,

senyawa sejenis C valsartan dan senyawa

sejenis lainnya

Penetapan kadar

Penetapan kadar

Zink Sulfat

Rumus molekul

Keasaman

Penandaan (tambahan)

Zink Undesilat

BM

Identifikasi

LAMPIRAN DENGAN PERUBAHAN

<61> Uji Efektifitas Antimikroba

<291> Uji Identifikasi Umum

<321> Uji Batas Arsen

<511> Penetapan Kadar Vitamin A

<861> Isi Minimum

<1231> Disolusi

<1271> Wadah

PEREAKSI BARU

1. Amonium pirolidinditiokarbamat P
2. Asam oktansulfonat, garam natrium
3. Asam trifluoroasetat P
4. Alizarin Natrium Sulfonat P
5. Alizarin Natrium Sulfonat LP
6. Asam 1-naftilasetat
7. Besi(III) sulfat P
8. N-Etilmaleimid P

9. Gliserin P
10. Gliserin basa LP
11. Hitam eriokrom T, LP
12. Hitam eriokrom T, encer
13. Kalium biftalat P
14. Kalium besi(III) sianida LP
15. Larutan baku nikel LP
16. Merah metil LP 2

17 Metanol bebas aldehida P
18 Metenamin P
19 Natrium tosilkloramida P

20 Tioasetamida gliserin basa LP
21 Zirkonil nitrat P

PEREAKSI DENGAN PERUBAHAN

1 Asam asetat encer LP
2 Asam hidroklorida encer LP
3 Asam nitrat encer LP
4 Asam sulfat encer LP
5 Dapar borat pH 8,0
6 Dapar borat pH 9,0

7 1,10-Fenantrolin P
8 Fenantrolin monohidroklorida monohidrat P
9 Heksamin P
10 Kloramin T P
11 Tembaga(II) tartrat alkali LP

KETENTUAN UMUM

Perubahan

Baku Pembanding FI Baku Pembanding FI adalah senyawa yang telah disetujui keabsahan penggunaannya sebagai pembanding dalam pengujian dan penetapan kadar berdasarkan FI (seperti tertera pada *Baku Pembanding Farmakope Indonesia* <11>). Jika suatu pengujian atau penetapan kadar monografi perlu menggunakan baku pembanding dan bukan Baku Pembanding FI, maka dapat digunakan suatu bahan yang memenuhi semua persyaratan dalam monografi. Jika etiket baku pembanding tidak mencantumkan potensi atau kadar tertentu, maka kemurniannya dianggap 100,0% pada penggunaan resmi. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi atau ketentuan umum, penggunaan baku pembanding mengacu pada petunjuk yang tertera pada sertifikat pengujian (contoh: *Baku pembanding yang dinyatakan “tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan”, untuk penetapan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri, misalnya secara Karl Fischer atau timbang apa adanya dengan ketentuan 1 mg setara dengan 925 µg*).

MONOGRAFI

AKSEROFTOL

Vitamin A

Retinol

Axerophthol

Perubahan

3,7-Dimetil-9(2,6,6-trimetil-1-sikloheksana-1-il)-2,4,6,8-nonatetraena-1-ol [68-26-8]

$C_{20}H_{30}O$

BM 286,46

Vitamin A mengandung tidak kurang dari 95,0%, $C_{20}H_{30}O$, (vitamin A alkohol) dari jumlah yang tertera pada etiket. Vitamin A dapat mengandung vitamin A atau ester vitamin A yang dibentuk dari asam lemak yang dapat dimakan terutama asam asetat dan asam palmitat. Vitamin A dapat diencerkan dengan minyak yang dapat dimakan atau dapat dicampur dengan zat pembawa atau zat tambahan padat yang dapat dimakan dan dapat mengandung zat antimikroba, zat pendispersi, dan antioksidan.

Pemerian Dalam bentuk cair berupa minyak; berwarna kuning muda sampai merah; dapat membeku pada pendinginan. Dalam bentuk padat mempunyai bentuk sesuai dengan pengencer yang ditambahkan. Praktis tidak berbau atau sedikit berbau ikan; tidak berasa; dan tengik. Tidak stabil terhadap udara dan cahaya.

Kelarutan Dalam bentuk cair tidak larut dalam air dan dalam gliserin; sangat larut dalam kloroform dan dalam eter; larut dalam etanol mutlak dan dalam minyak nabati. Dalam bentuk padat dapat terdispersi dalam air.

Perubahan

Baku pembanding Retinil Asetat BPHI ($C_{22}H_{32}O_2$ BM 328,49); buang sisa yang tidak digunakan setelah ampul dibuka. Simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya. Retinil Palmitat BPHI ($C_{36}H_{60}O_2$ BM 524,86); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Buang sisa yang tidak digunakan setelah dibuka. Simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

A. Pada 1 ml larutan zat dalam kloroform P yang mengandung lebih kurang 6 µg vitamin A, tambahkan 10 ml antimon(III) klorida LP: segera terjadi warna biru tidak stabil.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Campuran sikloheksana P-eter P (4:1).

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku Larutkan Retinil Asetat BPHI dan Retinil Palmitat BPHI dalam metilena klorida P, masing-masing setara dengan lebih kurang 0,2 mg per ml retinol.

Larutan uji Jika dalam bentuk cairan, larutkan sejumlah volume yang setara dengan lebih kurang 5 mg Vitamin A dalam metilena klorida P hingga 10 ml. Jika dalam bentuk padat, timbang sejumlah zat setara dengan lebih kurang 5 mg Vitamin A, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 75 ml air, kocok kuat selama 1 menit. Ekstraksi dengan 10 ml metilena klorida P dengan mengocok selama 1 menit dan sentrifus untuk menjernihkan ekstrak metilena klorida.

Prosedur Totolkan secara terpisah 15 µl Larutan baku dan 10 µl Larutan uji pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak. Biarkan Fase gerak merambat hingga 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot dengan asam fosfomolibdat LP: bercak biru hijau yang terjadi menunjukkan adanya vitamin A. Harga R_f vitamin A dalam bentuk alkohol, asetat, dan palmitat berturut-turut adalah 0,1; 0,45; 0,7.

Perbandingan serapan Tidak kurang dari 0,85. Tetapkan perbandingan serapan yang telah dikoreksi [A_{325}] terhadap serapan yang diamati (A_{325}) seperti tertera pada Penetapan Kadar Vitamin A <511>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Metode Kromatografi seperti tertera pada Penetapan Kadar Vitamin A <511> menggunakan sejumlah zat yang ditimbang saksama.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dalam gas inert, terlindung cahaya.

Tambahan persyaratan

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan bentuk zat aktif, zat antimikroba, bahan pendispersi, antikoksi, dan atau bahan lain yang ditambahkan, dan aktivitas vitamin A yang setara dengan jumlah retinol, dalam mg per gram. Aktivitas vitamin A dapat dinyatakan dalam unit FI berdasarkan 1 unit setara dengan 0,3 µg aktivitas biologi semua bentuk trans isomer retinol.

ALOKSIPRIN

Aloxiiprine

Aloksiprin [9014-67-9]

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

Pemerian Serbuk halus; putih atau agak merah muda.

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

Tambahan persyaratan

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

Perubahan

Identifikasi

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

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

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

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

Perubahan

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

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

Perubahan

Salisilat terikat Tidak lebih dari 9,5% dihitung sebagai asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dibandingkan terhadap asam o-asetilsalisilat yang ditetapkan dengan cara sebagai berikut: pada 100 mg zat, masukkan ke dalam corong pisah yang sesuai, tambahkan 40 ml larutan *natrium florida P 0,5%* dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, kocok selama 5 menit. Diamkan 10 menit sambil sering dikocok. Ekstraksi enam kali tiap kali dengan 20 ml *diklorometana P*, saring kumpulan ekstrak diklorometana melalui *natriumsulfat anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, bilas *natrium sulfat anhidrat P* dengan 30 ml *diklorometana P* dan encerkan bilasan dengan *diklorometana P* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *diklorometana P* sampai tanda. Ukur pada panjang

gelombang serapan maksimum 308 nm. Hitung jumlah, $C_7H_6O_3$, dengan serapan jenis (1%, 1 cm) adalah 293.

Perubahan

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

Perubahan

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

Perubahan

Penetapan kadar

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

Perubahan

Salisilat total

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

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

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

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET ALOKSIPRIN

Aloxiprin Tablets

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

Tambahan persyaratan

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

Perubahan

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

A. Aluminium

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

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

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

Perubahan

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asam Salisilat BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,036%. Pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 4,0 ml besi(III) klorida LP, encerkan dengan dapar asetat pH 2,45 sampai tanda. Diamkan selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 600 mg Salisilat total, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 50 ml eter P kering, kocok selama 30 menit. Saring dengan

cepat melalui kertas saring lipat, bilas kertas saring beberapa kali dengan eter P kering. Tambahkan pada kumpulan filtrat dan bilasan, 10 ml natrium hidroksida 1 N, goyangkan dan campur, uapkan eter di atas tangas air. Dinginkan, atur pH antara 2,40 dan 2,50 dengan asam hidroklorida 1 N, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 4,0 ml besi(III) klorida LP, encerkan dengan dapar asetat pH 2,45 sampai tanda. Biarkan selama 30 menit, bila perlu saring.

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

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

Perubahan

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

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 5 menit.

Perubahan

Penetapan kadar

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

Larutan uji Timbang dan serbukkan 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 300 mg Salisilat total, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 50 ml natrium hidroksida 1 N, didihkan hati-hati selama 15 menit, sambil sesekali digoyang. Dinginkan, atur

pH antara 2,40 dan 2,50 dengan penambahan *asam hidroklorida 1 N*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Saring sebagian suspensi; pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 35 ml *dapar asetat pH 2,45* dan 4,0 ml *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan selama 30 menit.

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

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

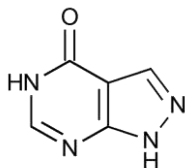
Tiap 1 g asam salisilat
setara dengan 1,305 g $C_9H_8O_4$

Tambahan persyaratan

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

ALOPURINOL

Allopurinol



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

Perubahan

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

Pemerian Serbuk halus putih hingga hampir putih; berbau lemah.

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

Perubahan

Baku pembanding Allopurinol BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat; *Senyawa Sejenis A* Allopurinol BPFI; *Senyawa Sejenis B* Allopurinol BPFI; *Senyawa Sejenis C* Allopurinol BPFI; *Senyawa Sejenis D* Allopurinol BPFI; *Senyawa Sejenis E* Allopurinol BPFI.

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

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

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan secara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Kocok 200 ml *n-butanol P* dan 200 ml *amonium hidroksida 6 N*, buang lapisan bawah dan tambahkan 20 ml *n-butanol P* pada lapisan atas.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 3-*amino-4* karboksamidopirazol Hemisulfat BPFI, larutkan dalam *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar 50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam campuran *amonium hidroksida 6 N-natrium hidroksida 1 N* (9:1) hingga 10,0 ml, campur.

Prosedur Totolkan masing-masing secara terpisah 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi selulosa setebal 0,16 mm yang mengandung indikator fluoresensi. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 1 cm di bawah ujung lempeng, angkat dan keringkan di udara, amati di bawah cahaya ultraviolet; intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak utama *Larutan baku*.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P.

Tambahan persyaratan

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

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

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

Larutan benzaldehida Buat larutan *benzaldehida P* 40 mg per ml dalam *Pengencer*. Buat segera sebelum digunakan.

Larutan hidrazin Timbang saksama lebih kurang 10 mg *hidrazin sulfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dengan *Pengencer*, sonikasi selama 2 menit dan encerkan dengan *Pengencer*.

sampai tanda. Encerkan larutan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,0 µg per ml.

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

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

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

Fase gerak Campuran *heksana P-isopropil alkohol P* (95:5). Saring dan awaudarakan.

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

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

$$1000 \times \left(\frac{32,05}{130,12} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_T} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

1000 adalah koefisien konversi dari µg per ml ke bpj; 32,05 dan 130,12 berturut-turut adalah bobot molekul hidrazin dan hidrazin sulfat; *C_S* adalah kadar dalam µg per ml hidrazin sulfat dalam *Larutan hidrazin*; *C_T* adalah kadar dalam mg per ml alopurinol dalam *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak benzalazin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik [Catatan Simpan dan masukkan *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, dan

Larutan uji pada suhu 8°, menggunakan autosampler berpendingin.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A Larutkan lebih kurang 1,25 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 1000 ml air, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan metanol *P*.

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

Pengencer Campuran *Larutan A–Larutan B* (90:10).

Larutan baku persediaan Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg Alopurinol BPFI, Senyawa Sejenis A Alopurinol BPFI, Senyawa Sejenis B Alopurinol BPFI, Senyawa Sejenis C Alopurinol BPFI, Senyawa Sejenis D Alopurinol BPFI, dan Senyawa Sejenis E Alopurinol BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 2,0 ml natrium hidroksida 0,1 *N*, segera sonikasi dengan digoyang selama tidak lebih dari 1 menit hingga larut, tambahkan 80 ml *Pengencer*, lanjutkan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. [Catatan *Larutan stabil selama 48 jam jika disimpan pada suhu 8°*.]

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar alopurinol lebih kurang 0,5 µg per ml dan masing-masing senyawa sejenis lebih kurang 0,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml natrium hidroksida 0,1 *N* untuk melarutkan, segera sonikasi sambil digoyang selama tidak lebih dari 1 menit, tambahkan 80 ml *Pengencer* dan lanjutkan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-30	90→70	10→30	gradien linier
30-35	70	30	isokratik
35-36	70→90	30→10	gradien linier
36-46	90	10	kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B alopurinol dan senyawa sejenis C alopurinol tidak kurang dari 0,8 dan faktor ikutan untuk puncak alopurinol tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar alopurinol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. [Catatan Untuk cemaran yang tidak diketahui, r_s adalah respon puncak alopurinol dalam *Larutan baku*.] Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis A Alopurinol	0,62	0,2
Senyawa Sejenis C Alopurinol	0,79	0,2
Senyawa Sejenis B Alopurinol	0,81	0,2
Alopurinol	1,0	-
Senyawa Sejenis D Alopurinol	4,4	0,2
Senyawa Sejenis E Alopurinol	4,8	0,2
Etil-(E/Z)-3-(2-karbetoksi-2-sianoetenil)amino-1H-pirazol-4-karboksilat	6,5	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Total Cemaran	-	1,0

Perubahan

Penetapan kadar [Catatan Tempatkan *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, *Larutan uji* pada autosampler berpendingin dengan suhu 8°.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Larutkan lebih kurang 1,25 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Alopurinol BPFI, Senyawa Sejenis B Alopurinol BPFI, Senyawa Sejenis C Alopurinol BPFI, masukkan ke dalam tiga labu tentukur terpisah yang sesuai, larutkan dengan sejumlah kecil *natrium*

hidroksida 0,1 N dan segera encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 0,05 mg per ml. Pipet 1 ml masing-masing dari ketiga larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang sama, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Alopurinol BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan sejumlah kecil *natrium hidroksida* 0,1 N dan encerkan segera dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Encerkan larutan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar alopurinol lebih kurang 0,08 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 5,0 ml *natrium hidroksida* 0,1 N, encerkan segera dengan *Fase gerak* sampai tanda dan kocok. Encerkan larutan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar zat lebih kurang 0,08 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara senyawa sejenis B alopurinol dan senyawa sejenis C alopurinol tidak kurang dari 1,1 dan antara senyawa sejenis C alopurinol dan alopurinol tidak kurang dari 6,0 [Catatan Untuk tujuan identifikasi, waktu retensi relatif senyawa sejenis B alopurinol, senyawa sejenis C alopurinol dan alopurinol berturut-turut 0,7; 0,8 dan 1,0.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih besar dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase alopurinol, $C_5H_4N_4O$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Alopurinol BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar alopurinol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

SUSPENSİ ORAL ALUMINA DAN MAGNESIA

Alumina and Magnesia Oral Suspension

Perubahan

Suspensi Oral Alumina dan Magnesia mengandung aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dan magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung perisa dan antimikroba yang sesuai.

Identifikasi

A. Pada larutan yang mengandung 5 g zat uji dalam 10 ml *asam hidroklorida 3 N*, tambahkan 5 tetes *merah metil LP*. Panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua. Lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

B. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan larutan panas *amonium klorida 20 mg per ml*. Larutkan endapan dalam *asam hidroklorida P*: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Uji *Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0,55(0,0385A) + 0,8(0,0343M)$$

0,0385 dan 0,0343 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dalam mEq; A dan M berturut-turut adalah jumlah $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dalam mg, yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

pH <1071> Antara 7,3 dan 8,5.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,14%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g zat dalam sedikit mungkin volume *asam nitrat P* yang dibutuhkan, tambahkan 1 ml asam berlebih, kemudian tambahkan air hingga 100 ml dan saring: 10 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 1,0 ml *asam hidroklorida 0,02 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g suspensi dalam 5 ml *asam hidroklorida 3 N* dengan pemanasan

perlahan. Dinginkan, tambahkan air hingga 250 ml, saring: 20 ml filtrat menunjukkan sulfat tidak lebih dari 0,4 ml *asam sulfat 0,02 N*.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Arsen* dan *Logam berat* seperti tertera pada *Gel Aluminium Hidroksida*.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Kocok suspensi oral dalam kemasan asli, ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 1200 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 10 ml *asam hidroklorida P*. Jika perlu panaskan secara perlahan hingga larut, dinginkan dan saring, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci penyaring dengan air, masukkan ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20,0 ml air, sambil terus diaduk, tambahkan 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*. Panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida*.

Larutan hitam eriokrom Larutkan 200 mg *hitam eriokrom T P* dalam campuran 15 ml *trietanolamina P* dan 5 ml *etanol mutlak P*, campur.

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 40 mg magnesium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 200 ml air dan 20 ml *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 10 ml *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 3 tetes *Larutan hitam eriokrom T*, dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu 3°-4°, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 2,916 mg $\text{Mg}(\text{OH})_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar aluminium hidroksida setara dengan jumlah gel

aluminium hidroksida kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$.

SUSPENSI ORAL ALUMINA, MAGNESIA DAN SIMETIKON

Alumina, Magnesia and Simethicone Oral Suspension

Perubahan

Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon mengandung aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dan magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dan mengandung polidimetilsiloksan $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_6$ tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Polidimetilsiloksan BPFI; Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Polidimetilsiloksan BPFI. Lakukan penetapan menggunakan sel 0,5 mm dan Larutan uji seperti tertera pada Penetapan kadar dalam polidimetilsiloksan.

B. Pada larutan yang mengandung 5 g zat uji dalam 10 ml asam hidroklorida 3 N, tambahkan 5 tetes merah metil LP, panaskan hingga mendidih dan tambahkan amonium hidroksida 6 N hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi Magnesium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

C. Cuci endapan yang diperoleh dari uji Identifikasi B dengan larutan panas amonium klorida P (1 dalam 50), larutkan endapan dalam asam hidroklorida P, bagi menjadi 2 bagian: pada bagian pertama, tambahkan tetes demi tetes amonium hidroksida 6 N hingga terbentuk endapan gelatin berwarna putih, tidak larut dalam amonium hidroksida 6 N berlebih. Pada bagian yang lain tambahkan tetes demi tetes natrium hidroksida 1 N hingga terbentuk endapan gelatin berwarna putih, yang larut dalam natrium hidroksida 1 N berlebih, hingga larutan keruh.

Batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 100 koloni per ml. Uji *Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang

dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0,55(F_A \times A) + 0,8(F_M \times M)$$

F_A dan F_M berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, (0,0385) dan magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, (0,0343) dalam mEq; A dan M berturut-turut adalah jumlah aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dan magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, dalam mg, yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,6.

Tambahan persyaratan

Natrium

Larutan kalium klorida Buat larutan kalium klorida P dalam air yang mengandung 38 mg per ml.

Blangko Campurkan 4,0 ml asam hidroklorida 1 N dan 10,0 ml Larutan kalium klorida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan persediaan natrium klorida Timbang saksama sejumlah natrium klorida P yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam air, encerkan secara bertahap dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar 25,42 µg per ml (10 µg per ml natrium).

Larutan baku Buat pada saat akan digunakan. Ke dalam dua labu tentukur 100-ml, masukkan masing-masing 4 ml asam hidroklorida 1 N dan 10 ml Larutan kalium klorida. Ke dalam labu pertama tambahkan 5,0 ml Larutan persediaan natrium klorida, ke dalam labu yang lain tambahkan 10,0 ml Larutan persediaan natrium klorida, encerkan dengan air hingga kadar beturut-turut 0,5 µg per ml dan 1,0 µg per ml Natrium.

Perubahan

Larutan uji Kocok suspensi oral dalam kemasan asli, masukkan 5,0 ml suspensi ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml asam klorida 1 N, dididihkan selama 15 menit, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama, masukkan 5,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 10 ml Larutan kalium klorida, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan Spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>. Ukur secara berurutan serapan Larutan baku dan Larutan uji pada garis emisi natrium 589,0 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" natrium dan nyala asetilena-udara, lakukan penetapan blangko. Buat kurva linier serapan Larutan baku terhadap kadar natrium dalam µg per ml. Dari grafik yang diperoleh, tetapkan kadar natrium, C, dalam µg

per ml *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg natrium yang digunakan dengan rumus:

Perubahan

$$\frac{C \times D \times F}{N}$$

C adalah kadar natrium dalam µg per ml dari *Larutan uji*; *D* adalah faktor pengencer dari *Larutan uji* (2000); *F* adalah faktor konversi (0,001 mg per µg); *N* adalah volume suspensi oral yang digunakan untuk membuat *Larutan uji* (5 ml).

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Kocok suspensi oral dalam kemasan asli, ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 800 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 10 ml *asam hidroklorida P*. Jika perlu panaskan secara perlahan hingga larut, dinginkan, saring dan masukkan air cucian ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci penyaring dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20 ml air, sambil terus diaduk tambahkan 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*, panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M* setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$.

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida*.

Larutan hitam eriokrom T Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia*.

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 40 mg magnesium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 200 ml air dan 20 ml *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 10 ml *Dapar amonia-amonium klorida LP* dan 3 tetes *Larutan hitam eriokrom T*, dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu 3°-4°, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M* setara dengan 2,916 mg $Mg(OH)_2$

Perubahan

Penetapan kadar polidimetilsiloksan

Blangko Campurkan 10 ml *toluena P* dan 0,5 g *natrium sulfat anhidrat P*, sentrifus hingga diperoleh beningan.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 50 mg simetikon, masukkan ke dalam botol bulat bermulut sempit dan bertutup ulir 120 ml, masukkan 40 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, goyang hingga terdispersi. Tambahkan 25 ml *toluena P*, tutup botol dengan sumbat inert, kocok selama 15 menit pada pengocok resipokal (lebih kurang 200 osilasi per menit dan goyangan 38±2 mm). Masukkan campuran ke dalam corong pisah 125 ml, biarkan mengendap. Ambil 5 ml lapisan organik di bagian atas, masukkan ke dalam tabung reaksi 15 ml bertutup ulir yang berisi lebih kurang 0,5 g *natrium sulfat anhidrat P*. Tutup tabung, kocok kuat-kuat, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, dengan melarutkan lebih kurang 50 mg *Polidimetilsiloksan BPFI* yang ditimbang saksama dalam wadah berisi 25,0 ml *toluena P*, tambahkan 40 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, tambahkan air sejumlah volume sama dengan suspensi oral yang digunakan.

Prosedur Ukur secara bersamaan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 0,5 mm pada panjang gelombang serapan maksimum 7,9 µm menggunakan spektrofotometer inframerah. Lakukan penetapan blangko. Hitung *persentase*, polidimetilsiloksan, $[(CH_3)_2SiO]_n$, dalam suspensi oral yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{A_u}{A_s} \right) \times \left(\frac{W_s}{W_u} \right) \times 100$$

A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; W_s adalah bobot dalam mg *Polidimetilsiloksan BPFI* dari *Larutan baku*; W_u adalah bobot dalam mg simetikon dari *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, serta kadar natrium, jika kadarnya lebih besar dari 1 mg per ml.

SALEP AMFOTERISIN B

Amphotericin B Ointment

Salep Amfoterisin B adalah Amfoterisin B dalam dasar salep yang sesuai, mengandung Amfoterisin B,

$C_{47}H_{73}NO_{17}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Amfoterisin B BPFI*; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di lemari pembeku.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Perubahan

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml campuran *toluena P-metanol P* (7:3) sebagai ganti *metanol P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan amfoterisin B seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>. Timbang saksama sejumlah salep setara dengan 30 mg amfoterisin B, tambahkan 10,0 ml *eter P* dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang sesuai, biarkan selama 1 jam dengan sesekali dikocok. Tambahkan 20,0 ml *dimetil sulfoksida P*, kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml. Encerkan larutan dengan *dapar nomor 10* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang setara dengan aras dosis tengah baku.

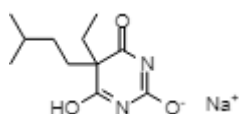
Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup baik.

Tambahan monografi

AMOBARBITAL NATRIUM

Amobarbital Sodium



Natrium 5-etil-5-isopentilbarbiturat [64-43-7]

$C_{11}H_{17}N_2NaO_3$

BM 248,25

Amobarbital natrium mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk dan granul putih, rapuh, tidak berbau, rasa pahit dan higroskopis.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform; jika dibiarkan, larutan ini terurai, dan akan dipercepat dengan pemanasan.

Baku pembanding *Amobarbital BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Kesempurnaan melarut Campurkan 1,0 g zat dengan 10 ml *air bebas karbon dioksida P*; setelah 1 menit, larutan jernih dan bebas dari padatan yang tidak larut.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh dari *Penetapan kadar* dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amobarbital BPFI*.

B. Pijarkan 200 mg zat. Pada residu tambahkan *asam* secara bertahap sampai larut. Larutan uji menunjukkan reaksi *Natrium* seperti pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1021> Tidak lebih dari 11,0; Lakukan penetapan menggunakan larutan yang digunakan pada *Kesempurnaan melarut* <901>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%, lakukan pengeringan menggunakan 1 g zat yang ditimbang saksama pada suhu 105° selama 4 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Syarat lain Jika pada etiket tertera amobarbital natrium steril, harus memenuhi syarat *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Amobarbital natrium untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera amobarbital natrium harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Amobarbital natrium untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Timbang saksama 500 mg zat, larutkan dengan 15 ml air di dalam corong pisah yang sesuai. Tambahkan 2 ml *asam hidroklorida P*, kocok dan ekstraksi amobarbital yang dibebaskan dengan 25 ml *kloroform P*. Uji kesempurnaan ekstraksi menggunakan tambahan 10 ml *kloroform P*, dan uapkan pelarut hingga pelarut habis: residu tidak lebih dari 0,5 mg. Saring kumpulan ekstrak melalui penyaring kaca ke dalam gelas piala yang telah ditara, cuci corong pemisah dengan *kloroform P*. Campur filtrat dan cairan pencuci, kemudian uapkan menggunakan penangas uap dengan bantuan udara mengalir. Keringkan residu pada 105° selama 30 menit, dinginkan, timbang: berat residu yang

diperoleh dikalikan dengan 1,097 menunjukkan berat amobarbital natrium, $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk penggunaan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

Tambahan Monografi

AMOBARBITAL NATRIUM UNTUK INJEKSI

Amobarbital Sodium for Injection

Amobarbital natrium untuk injeksi adalah amobarbital natrium yang sesuai untuk penggunaan parenteral. Mengandung amobarbital natrium, $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$, tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% dari jumlah yang tertera pada etiket, dihitung terhadap zat kering.

Baku pembanding *Amobarbital BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan larutan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit *Endotoksin BPFI* per mg amobarbital natrium.

Kesempurnaan melarut Campur 1,0 g serbuk amobarbital natrium untuk injeksi dengan 10 ml *air bebas karbon dioksida P*; setelah 1 menit, larutan jernih dan bebas dari padatan yang tidak larut.

Identifikasi

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

B. Pijarkan 200 mg zat. Pada residu tambahkan asam secara bertahap sampai larut. Larutan uji menunjukkan reaksi *Natrium* seperti pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1021> Tidak lebih dari 11,0. Lakukan penetapan menggunakan larutan amobarbital natrium setara 100 mg per ml dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%, lakukan pengeringan menggunakan 1 g zat pada suhu 105° selama 4 jam.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama serbuk dari amobarbital natrium untuk injeksi setara 500 mg amobarbital natrium, masukkan ke dalam corong pisah yang sesuai, larutkan dengan 15 ml air. Tambahkan 2 ml *asam hidroklorida P* dan kocok. Ekstraksi dengan 25 ml *kloroform P*. Saring ekstrak kloroform melalui penyaring kaca ke dalam gelas piala yang telah ditara, cuci corong pisah dengan kloroform. Gunakan filtrat campuran ekstrak kloroform dan cairan pencuci.

Uji kesempurnaan ekstraksi Pindahkan larutan yang tersisa ke dalam corong pisah, ekstraksi menggunakan 10 ml *kloroform P* dan uapkan hingga pelarut habis: residu tidak lebih dari 0,5 mg.

Prosedur Uapkan *Larutan uji* pada tangas uap dengan bantuan udara mengalir. Keringkan residu pada 105° selama 30 menit, dinginkan dan timbang. Hitung persentase amobarbital natrium, $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$, dalam serbuk amobarbital natrium untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{W_R}{W_S}\right) \times \left(\frac{248,25}{226,27}\right) \times 100$$

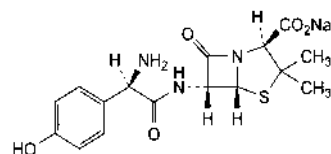
W_R adalah bobot residu dari hasil uji dalam mg; W_S adalah bobot amobarbital natrium dalam mg *Larutan uji*; 248,25 dan 226,27 adalah bobot molekul amobarbital natrium dan amobarbital.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* tidak tembus cahaya seperti tertera pada *Injeksi*.

AMOKSISILIN NATRIUM

Amoxicillin Sodium



Natrium-(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroksifenilasetil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-

1-azabisiklo[3,2,0]heptan-2-karboksilat [34642-77-8]
 $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$ BM 387,4

Perubahan

Amoksisilin Natrium mengandung tidak kurang dari 89,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih; sangat higroskopis.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol *mutlak*; sangat sukar larut dalam aseton.

Perubahan

Baku pembeding Amoksisilin Natrium BPFI; Amoksisilin Trihidrat BPFI; Ampisilin Trihidrat BPFI; Sefadroksil BPFI; Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

Identifikasi

Lakukan identifikasi A, D atau B, C, D

A. Timbang 250 mg zat, larutkan dalam 5 ml air, tambahkan 0,5 ml asam asetat encer LP, aduk dan diamkan dalam tangas es selama 10 menit. Saring dan bilas residu dengan 2 sampai 3 ml campuran air-aseton P (1:9). Keringkan dalam oven pada suhu 60° selama 30 menit. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Amoksisilin Trihidrat BPFI.

B. Lakukan penetapan secara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <281>.

Fase gerak Campuran aseton P dan larutan amonium asetat P 15,4%, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan asam asetat glasial P (10:90).

Penjerap Campuran silika gel P yang tersilanisasi.

Larutan baku A Larutkan 25,0 mg Amoksisilin Trihidrat BPFI dalam 10 ml larutan natrium bikarbonat P 4,2%.

Larutan baku B Larutkan 25,0 mg Amoksisilin Trihidrat BPFI dan 25,0 mg Ampisilin Trihidrat BPFI dalam 10 ml natrium bikarbonat LP.

Larutan uji Larutkan 25 mg zat dalam 10 ml natrium bikarbonat LP.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 1,0 µl Larutan baku A, Larutan Baku B, dan Larutan uji pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak dan biarkan Fase gerak merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan lempeng

kering di udara dan paparkan dengan uap iodium P hingga bercak tampak. Bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji mempunyai harga R_f , warna dan ukuran yang sama dengan bercak utama yang diperoleh dari Larutan baku A. Kromatogram Larutan baku B menunjukkan dua bercak yang terpisah dengan sempurna.

C. Masukkan lebih kurang 2 mg zat ke dalam tabung reaksi dengan ukuran panjang lebih kurang 150 mm dan diameter dalam 15 mm. Basahkan dengan 0,05 ml air dan tambahkan 2 ml asam sulfat-formaldehida LP goyangkan tabung; larutan praktis tidak berwarna. Panaskan tabung dalam tangas air selama 1 menit; terjadi warna kuning tua.

D. Menunjukkan reaksi Natrium cara B seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Perubahan

Kejernihan larutan <881> Tidak lebih opalesen dari Suspensi padanan II; Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, larutkan dalam 10,0 ml air; larutan tidak boleh lebih keruh dari Suspensi padanan II. Larutan awal berwarna merah muda, setelah 5 menit, ukur serapan pada 430 nm: serapan tidak lebih besar dari 0,20.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0 g zat dalam 20 ml air bebas karbon dioksida P.

Rotasi jenis <1081> Antara +240° dan +290° dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan 62,5 mg zat yang dilarutkan dalam larutan kalium biftalat P 0,4% hingga 25,0 ml.

Hilangkan persyaratan

Hasil degradasi Tidak lebih dari 9,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada 250 mg zat, tambahkan 25 ml dapar pH 9,0 dan 0,5 ml anhidrat asetat P, aduk selama 3 menit. Tambahkan 10 ml dapar asetat pH 4,6. Segera titrasi dengan raksa(II) nitrat 0,02 M LV. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektroda baku raksa(I) sulfat dan elektroda indikator platina atau raksa. Abaikan infleksi awal pada kurva titrasi. Hitung persentase hasil degradasi (D), $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, dalam zat dengan rumus:

$$\frac{0,7748n}{m}$$

m adalah bobot dalam g zat uji; n adalah volume dalam ml raksa (II) nitrat 0,02 M LV yang digunakan.

Tambahan persyaratan

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Larutan kalium fosfat monobasa 0,2 N, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *natrium hidroksida encer LP*. Encerkan 25 ml larutan hingga 100 ml.

Fase gerak A Campuran asetonitril P-Dapar (1:99).

Fase gerak B Campuran asetonitril P-Dapar (1:4).

Fase gerak Gunakan variasi **Fase gerak A** dan **Fase gerak B** seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku A Timbang saksama 30,0 mg *Amoksisilin Trihidrat BPFI*, masukan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan **Fase gerak A** sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama 4,0 mg *Sefadrokasil BPFI*, masukan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan **Fase gerak A** sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml **Larutan baku A**, encerkan dengan **Fase gerak A** sampai tanda.

Larutan baku C Pipet 2 ml **Larutan baku A** ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan **Fase gerak A** sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan **Fase gerak A** sampai tanda.

Larutan baku D Timbang saksama 200 mg *Amoksisilin trihidrat BPFI*, tambahkan 1,0 ml air, kocok dan tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida encer LP*, sampai larut. pH larutan kurang lebih 8,5. Simpan larutan pada suhu ruang selama 4 jam. Pipet 0,5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan **Fase gerak A** sampai tanda.

Blangko Gunakan **Fase gerak A**.

Larutan uji A Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan **Fase gerak A** sampai tanda.

Larutan uji B Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dan encerkan dengan **Fase gerak A** sampai tanda. Buat larutan segera sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Fase gerak A (%)	Fase gerak B (%)
0 - t_R	92	8
t_R - ($t_R + 25$)	92 → 0	8 → 100
($t_R + 25$) - ($t_R + 40$)	0	100
($t_R + 40$) - ($t_R + 55$)	92	8

t_R adalah waktu retensi amoksisilin yang diperoleh dari **Larutan baku C**.

Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku B**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak amoksisilin dan sefadrokasil tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) **Larutan baku B**, **Larutan baku C**, mengikuti eluasi isokratik; dan **Larutan baku D**, **Larutan uji B**, dan **Blangko** mengikuti eluasi gradien ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Dari kromatogram **Larutan baku D** lakukan identifikasi cemaran: waktu retensi relatif cemaran C, amoksisilin dimer (cemaran J; $n=1$), dan amoksisilin trimer (cemaran J $n=2$), berturut-turut lebih kurang 3,4; 4,1; dan 4,5 relatif terhadap amoksisilin. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku B**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak; resolusi, *R*, antara puncak amoksisilin dan sefadrokasil minimum 2,0; Jika perlu, atur perbandingan **Fase gerak A** dan **Fase gerak B**. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Batas
Cemaran J ($n=1$)	Tidak lebih dari 3 kali respons puncak utama Larutan baku C (3 %)
Masing-masing cemaran lain	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama Larutan baku C (2 %)
Total cemaran	Tidak lebih dari 9 kali respons puncak utama Larutan baku C (9 %)
Abaikan respons puncak 0,1 kali respons puncak utama Larutan baku C (0,1%).	

Dimetilanilina <362> Tidak lebih dari 20 bpj.

Perubahan

Asam 2-etilheksanoat Tidak lebih dari 0,8%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas*, seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Larutkan 100 mg 3-asam sikloheksilpropionat dalam 100 ml sikloheksana P.

Larutan baku Larutkan 75 mg asam 2-etilheksanoat dalam **Larutan baku internal** hingga 50,0 ml. Pipet 1 ml larutan, tambahkan 4,0 ml *asam hidroklorida P*. Kocok kuat selama 1 menit. Biarkan lapisan memisah, jika perlu lakukan sentrifugasi, gunakan lapisan atas.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur, tambahkan 4,0 ml *asam hidroklorida P*. Kocok kuat dengan 1 ml **Larutan baku internal** selama 1 menit. Biarkan lapisan memisah, jika perlu lakukan sentrifugasi, gunakan lapisan atas.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 10 meter dilapisi makrogol 20.000 2-nitroterefalat (G35) setebal 1,0 µm. Gunakan gas helium P sebagai gas pembawa dengan laju alir 10 ml per menit. Suhu injektor 200°, suhu detektor 300° dan atur suhu kolom sebagai berikut:

waktu (menit)	suhu (°)	kenaikan suhu (°/menit)	Keterangan
0-2	40	-	isothermal
2-7,3	40 → 200	30	gradien linear
7,3-10,3	200	-	isothermal

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam 2-etilheksanoat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam 2-etilheksanoat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar 2-etilheksanoat dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hilangkan persyaratan

Natrium klorida Tidak lebih dari 2,0 % dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 1,000 g dalam 50 ml air dan tambahkan 10 ml *asam nitrat encer P*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode indikator perak dan elektrode baku raksa(I) sulfat atau elektrode lain yang sesuai.

Tiap ml *perak nitrat 0,1 N*
setara dengan 5,845 mg NaCl

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan 2 ml *Larutan baku timbal (10 bpj)*.

Perubahan

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan menggunakan 400 mg.

Hilangkan persyaratan

Amoksisilin Natrium yang dimaksud untuk pembuatan sediaan parenteral tanpa prosedur sterilisasi lebih lanjut harus memenuhi tambahan persyaratan berikut:

Perubahan

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Perubahan

Pirogen <231> Memenuhi syarat, lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 ml per kg yang mengandung 20 mg zat uji per ml dalam *air untuk injeksi P*.

Tambahan persyaratan

Endotoksin Bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mg, jika digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral tanpa prosedur sterilisasi lebih lanjut.

Perubahan

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

Dapar, Fase gerak A, Fase gerak B, Larutan baku A, Larutan uji A, Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang 6 kali tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku A* dan *Larutan uji A* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase Amoksisilin natrium, $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{387,4}{365,41}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji A* dan *Larutan baku A*; C_S adalah kadar Amoksisilin Trihidrat BPFI setara amoksisilin dalam mg per ml *Larutan baku A*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji A* berdasarkan bobot yang ditimbang; 387,4 dan 365,41 berturut-turut adalah bobot molekul amoksisilin natrium dan amoksisilin.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Jika bahan steril, simpan dalam wadah steril tertutup rapat dan bersegel.

TABLET AMPISILIN **Ampicillin Tablets**

Tablet Ampisilin mengandung sejumlah Ampisilin (anhidrat atau trihidrat) setara dengan tidak kurang

dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0%, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Ampisilin anhidrat BPFI; Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Ampisilin trihidrat BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembaban, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi Secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Campuran aseton P-toluena P-asam asetat glasial P-air (650:100:25:100).

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,25 mm.

Pengencer Campuran aseton P-asam hidroklorida 0,1 N (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Ampisilin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Penampak bercak Larutan ninhidrin P 3 mg per ml dalam etanol P.

Prosedur Totolkan masing-masing 2 µl Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak, biarkan Fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering. Semprot lempeng dengan Penampak bercak dan panaskan lempeng pada suhu 90° selama 15 menit: harga R_f , bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat Tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot jika perlu encerkan dengan Media disolusi dan serapan larutan baku Ampisilin BPFI dalam media yang sama secara spektrofotometri.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Hilangkan persyaratan

Susut pengeringan <1121>. Jika tablet mengandung ampisilin anhidrat, serbuk bukan tablet kunyah tidak

lebih dari 4,0%, serbuk tablet kunyah tidak lebih dari 3,0%. Jika tablet mengandung ampisilin trihidrat serbuk untuk obat hewan tidak lebih dari 13,0%. Lakukan pengeringan menggunakan 100 mg serbuk tablet dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Perubahan

Air <1031>Metode I Kadar air dalam masing-masing jenis tablet tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel sebagai berikut:

Tabel

Jenis tablet	Bentuk ampisilin	Batas (%)
Bukan tablet kunyah	Anhidrat	Tidak lebih dari 4,0
Bukan tablet kunyah	Trihidrat	9,5-12,0
Tablet kunyah	Anhidrat	Tidak lebih dari 3,0
Tablet kunyah	Trihidrat	Tidak lebih dari 5,0

Perubahan

Penetapan kadar

Larutan baku Buat seperti tertera pada Penetapan kadar Antibiotik secara Iodometri <521>, menggunakan Ampisilin BPFI.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ampisilin ke dalam bejana blender kaca berkecepatan tinggi yang berisi sejumlah air yang diukur saksama, blender selama 4±1 menit. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Prosedur dalam Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri <521>. Hitung persentase ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, pada tiap tablet dengan rumus:

$$(B - I) \times \left(\frac{F_1}{2} \right) \times \left(\frac{1}{C_U} \right) \times F_2 \times 100$$

B adalah volume dalam ml natrium tiosulfat 0,01 N LV yang digunakan pada penetapan Blangko; I adalah volume dalam ml natrium tiosulfat 0,01 N LV yang digunakan pada Inaktivasi dan Titrasi Larutan uji; F_1 adalah faktor yang dihitung dalam Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri <521>; C_U adalah kadar ampisilin dalam mg per ml Larutan uji seperti yang tertera pada etiket; F_2 adalah faktor konversi (0,001 mg per µg).

Perubahan

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

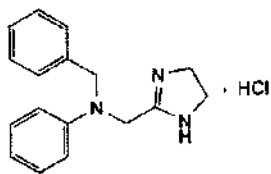
Tambahan persyaratan

Penandaan Pada etiket dicantumkan bentuk ampisilin anhidrat atau trihidrat. Etiket untuk tablet

kunyah menyatakan tablet harus dikunyah sebelum ditelan.

ANTAZOLIN HIDROKLORIDA

Antazoline Hydrochloride



Perubahan

N-benzil-*N*-[(4,5 dihidro-1*H*-imidazol-2-il)metil] anilina hidroklorida [2508-72-7]

C₁₇H₁₉N₃.HCl

BM 301,8

Antazolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₁₇H₁₉N₃.HCl, dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Perubahan

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; sukar larut dalam metilena klorida.

Baku pembanding *Antazolin Hidroklorida BPFI*; *Xilometazolin Hidroklorida BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

Lakukan identifikasi A dan D atau B, C, dan D.

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

B. Amati Kromatogram yang diperoleh pada Uji Senyawa sejenis. Letak, warna, dan ukuran bercak utama Larutan uji B sesuai dengan bercak Larutan baku B.

C. Pada 5 ml larutan zat yang disiapkan sebagai berikut: larutkan 2,0 g zat dalam air bebas karbon dioksida P, jika perlu panaskan pada suhu 60°, dinginkan dan encerkan sampai 100 ml dengan pelarut yang sama, tambahkan natrium hidroksida P 8,5% tetes demi tetes hingga larutan alkalis, saring. Cuci endapan dua kali, tiap kali dengan 10 ml air, keringkan dengan tekanan udara rendah dalam desikator, meleleh pada suhu 119°-123°.

D. Menunjukkan reaksi Klorida seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Tambahan persyaratan

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan yang disiapkan sebagai berikut: larutkan 2,0 g zat dalam air bebas

karbon dioksida P, jika perlu panaskan pada suhu 60°, dinginkan dan encerkan sampai 100 ml dengan pelarut yang sama.

Warna dan Akromisitas <1291> Metode III warna larutan tidak lebih intensif dari Larutan padanan W7; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0% dalam air bebas karbon dioksida P.

Suhu lebur <1021> Metode II Lebih kurang 240°, disertai peruraian.

Hilangkan persyaratan

pH <1071> 5,0-6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Tambahan persyaratan

Keasaman-kebasaan Pada 10 ml larutan seperti tertera pada *Kejernihan larutan*, tambahkan 0,2 ml larutan merah metil P. Dibutuhkan tidak lebih dari 0,1 ml asam hidroklorida 0,01 N atau natrium hidroksida 0,01 N untuk mengubah warna indikator.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Gunakan residu hasil susut pengeringan.

Tambahan persyaratan

Logam berat <371> Metode IV Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan dengan menggunakan 1 g zat dan 2 ml Larutan baku timbal 10 bpj.

Senyawa sejenis. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran dietilamina P-metanol P-etil asetat P (5:10:85).

Penjerap Campuran silika gel P GF 254. Panaskan pada suhu 110° selama 15 menit sebelum digunakan.

Penampak bercak Buat campuran besi(III) klorida P 20% dan kalium besi(III) sianida P 0,5% (1:1).

Larutan uji A Larutkan dan encerkan 100 mg zat dalam 5,0 ml metanol P.

Larutan uji B Pipet 1 ml Larutan uji A dan encerkan dengan metanol P hingga 5,0 ml.

Larutan baku A Pipet 0,5 ml Larutan uji A dan encerkan dengan metanol P hingga 100,0 ml.

Larutan baku B Larutkan dan encerkan 20 mg *Antazolin Hidroklorida BPFI* dalam 5,0 ml metanol P.

Larutan baku C Larutkan 20 mg *Xilometazolin Hidroklorida BPFI* dalam 1,0 ml Larutan uji A dan encerkan dengan metanol P hingga 5,0 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan uji A, Larutan uji B, Larutan baku A, Larutan baku B, dan Larutan baku C pada lempeng

kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap selama 15 menit. Amati dibawah cahaya UV 254 nm: *Larutan baku C* harus memberikan dua bercak utama yang terpisah. Semprot dengan *Penampak bercak* dan amati segera: bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku A* (0,5%).

Perubahan

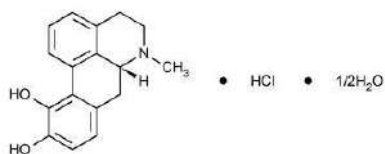
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 100 ml *etanol P*, tambahkan 0,1 ml *fenoftalein LP* dan titrasi dengan *kalium hidroksida etanolat 0,1 N LV*.

Tiap ml *kalium hidroksida etanolat 0,1 N LV* setara dengan 30,18 mg $C_{17}H_{19}N_3.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

APOMORFIN HIDROKLORIDA

Apomorphine Hydrochloride



6aß-Aporfin-10,11-diol hidroklorida hemihidrat
[41372-20-7]
 $C_{17}H_{17}NO_2.HCl.1/2H_2O$ BM 312,79
Anhidrat [314-19-2] BM 303,79

Perubahan

Apomorfin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5%, $C_{17}H_{17}NO_2.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Pemerian Hablur kecil berkilauan, putih sampai putih keabu-abuan atau serbuk putih; tidak berbau. Di udara terbuka dan terpapar cahaya perlahan-lahan berubah menjadi hijau. Larutan dalam air bereaksi netral terhadap lakmus.

Kelarutan Larut dalam air pada suhu 80°; sangat sukar larut dalam kloroform dan dalam eter; agak sukar larut dalam air dan dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Apomorfin Hidroklorida BPFI*; Bentuk hemihidrat, higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Buat larutan zat 10 mg per ml dalam *air bebas karbon dioksida P*. Pipet 2 ml larutan, tambahkan 0,1 ml *asam nitrat P*. Campur dan saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara -48° dan -52°, dihitung pada suhu 20°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml enceran *asam hidroklorida P* (2,06 g per liter).

Warna larutan Masukkan 100 mg zat ke dalam tabung reaksi yang sesuai, tambahkan 10 ml *air bebas oksigen* yang dingin, kocok secara perlahan hingga larut: amati segera warna larutan yang diperoleh tidak boleh lebih intensif dari warna larutan baku yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 5 mg *Apomorfin Hidroklorida BPFI* dalam 100,0 ml *air*. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam tabung yang ukurannya sama dengan tabung untuk larutan uji, encerkan dengan 6 ml *air*, tambahkan 1 ml larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 20), tambahkan 0,50 ml *iodum LP*. Diamkan selama 30 detik, tambahkan 0,60 ml larutan *natrium tiosulfat P* (1 dalam 40) dan encerkan dengan *air* hingga 10 ml.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Antara 2,0% dan 4,2%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Hilangkan persyaratan

Hasil urai Kocok 100 mg zat dengan 5 ml *eter P*; warna larutan tidak lebih intensif dari merah pucat.

Hilangkan persyaratan

Cemaran umum <481>

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran 1-butanol *P*-air- *asam format P* (7:2:1).

Penampak bercak Buat campuran segar *besi(III) klorida P* 10%-*kalium heksasianoferat(III) P* 5% (2:1). Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang 8 cm di atas garis penotolan. [Catatan Waktu merambat antara 1,5 sampai 2 jam.] Angkat lempeng, biarkan kering pada suhu ruang selama 1 jam sebelum disemprot.

Tambahan persyaratan

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

Pengencer Campuran asam asetat glasial P dan air (1:99).

Larutan A Buat larutan 1,1 g per liter *natrium 1-oktanasulfonat P*, atur pH hingga lebih kurang 2,2 dengan penambahan enceran asam fosfat P (1:1).

Larutan B Gunakan asetonitril P.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Apomorfina Hidroklorida BPFI* dan boldina, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,25 mg per ml. [Catatan *Boldina* adalah 2,9-dihidroksi-1,10-dimetoksiapomorfina.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Apomorfina Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per ml.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,14 µg per ml. [Catatan *Respons puncak larutan ini setara dengan larutan yang mengandung 1,25 µg per ml morfin hidroklorida, dengan memperhitungkan faktor respons relatif cemaran seperti tertera pada Tabel.*]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1 "end-capped" dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35° dan laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	85	15
2	85	15
32	68	32
37	68	32

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak boldina dan apomorfina tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Perbandingan "signal to noise" tidak kurang dari 10. [Catatan *Waktu retensi relatif untuk boldina dan apomorfina berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0.*]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan

Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak apomorfina dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Apomorfina Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar apomorfina hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Morfin	0,4	0,11	0,15
Apomorfina	1,0	-	-
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,5

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam campuran 5,0 ml asam hidroklorida 0,01 N dan 50 ml etanol P. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Catat volume yang ditambahkan antara dua titik pertama infleksi.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N* setara dengan 30,38 mg $C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET ASAM AMINOKAPROAT

Aminocaproic Acid Tablets

Tablet Asam Aminokaproat mengandung Asam Aminokaproat, $C_6H_{13}NO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

Perubahan

Identifikasi Triturasi 2 tablet dengan 10 ml air dan saring ke dalam 100 ml aseton P. Goyang campuran,

biarkan selama 15 menit hingga menghablur sempurna. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang dan cuci hablur dengan 25 ml *aseton P*. Hilangkan sisa pelarut dalam hampa udara dan keringkan pada suhu 105° selama 30 menit, dinginkan. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Aminokaproat BPFI*.

Tambahan persyaratan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Dapar Larutkan 6,185 g *asam borat P* dan 7,930 g *kalium klorida P* dalam lebih kurang 1000 ml air, tambahkan 60 ml *natrium hidroksida 1,0 N*, campur. Encerkan dengan air hingga 2000 ml, campur dan jika perlu atur pH hingga $9,5 \pm 0,1$ dengan penambahan *natrium hidroksida 1,0 N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Aminokaproat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Saring sejumlah alikot dengan penyaring yang sesuai.

Blangko Gunakan air

Prosedur Pipet masing-masing 1 ml *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Blangko*, masukkan ke dalam 3 labu tentukur 50-ml yang terpisah. Tambahkan ke dalam masing-masing labu 20,0 ml *Dapar* dan 3,0 ml larutan segar β -naftokuinon 4-natrium sulfonat *P* (1 dalam 500), goyang hingga tercampur dan letakkan ketiga labu tentukur di dalam tangas air pada suhu $65 \pm 5^{\circ}$ selama 45 menit. Dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Hitung persentase asam aminokaproat, $C_6H_{13}NO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 460 nm terhadap larutan blangko.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_6H_{13}NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam aminokaproat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan lebih kurang 100 ml *asam asetat glasial P*, panaskan perlahan-lahan hingga larut dan dinginkan. Tambahkan 10 tetes larutan *kristal violet P* dalam *klorobenzena P* (1 dalam 500), titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* dalam *dioksan P* hingga terjadi warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 13,12 mg $C_6H_{13}NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ASAM ASETILSALISILAT

Tablet Asetosal

Acetylsalicylic Acid Tablets

Perubahan

Tablet Asam Asetilsalisilat mengandung Asam Asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Tablet dengan kandungan asam asetilsalisilat lebih besar dari 81 mg tidak mengandung pemanis atau perisa lain. [Catatan Tablet salut enterik memenuhi syarat Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat.]

Perubahan

Baku Pembanding Asam Asetilsalisilat *BPFI*; lakukan pengeringan di atas silika gel selama 5 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. Asam Salisilat *BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

Identifikasi

A. Gerus 1 tablet, didihkan dengan 50 ml air selama 5 menit, dinginkan dan tambahkan 1 atau 2 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna lembayung merah.

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 500 mg asam asetilsalisilat dengan 10 ml *etanol P* selama beberapa menit, sentrifus, tuang beningan dan uapkan hingga kering. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 60° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Asetilsalisilat BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml *Dapar asetat 0,05 M* yang dibuat dengan mencampur 2,99 g *natrium asetat P* dan 1,66 ml *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1000 ml dan pH $4,50 \pm 0,05$.

Alat tipe 1: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Asam Asetilsalisilat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang titik isobestik asam asetilsalisilat dan asam salisilat pada 265 ± 2 nm [Catatan Larutan baku dibuat segar. Gunakan *etanol P* tidak lebih dari 1% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan *Media disolusi*.]

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Asam salisilat bebas Tidak lebih dari 0,3%. Untuk tablet salut tidak lebih dari 3,0%.

Fase gerak dan Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Asam Salisilat BPFI* yang ditimbang saksama seperti tertera pada pembuatan *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar* hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam salisilat dan asam asetilsalisilat berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, R , antara asam salisilat dan asam asetilsalisilat tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif asam salisilat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*. Hitung persentase asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$2000 \times \left(\frac{C}{Q_A} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; Q_A adalah jumlah dalam mg asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan seperti tertera pada *Penetapan kadar*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Perubahan

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

Fase gerak Larutkan 2 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam campuran 850 ml air dan 150 ml *asetonitril P*. Atur hingga pH 3,4 dengan penambahan *asam asetat glasial P*. Saring dan awaudarakan.

Pengencer Campuran *asetonitril P-asam format P* (99:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Asetilsalisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 100 mg asam asetilsalisilat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 20,0 ml *Pengencer* dan lebih

kurang 10 manik kaca; kocok kuat selama lebih kurang 10 menit dan sentrifus.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan secara kuantitatif dalam *Pengencer* (1:9). Simpan sisa larutan persediaan untuk uji *Asam salisilat bebas*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih besar dari 2,0; simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$200C \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Asetilsalisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Tablet salut dengan kandungan asam asetilsalisilat lebih kecil atau sama dengan 81 mg yang diberi pemanis dan perisa, disimpan dalam wadah berkapasitas tidak lebih dari 36 tablet.

TABLET ASAM ASETILSALISILAT DIDAPAR

Tablet Asetosal Didapar

Buffered Acetylsalicylic Acid Tablets

Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar mengandung Asam Asetilsalisilat dan bahan pendapar yang sesuai. Tablet mengandung Asam Asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku Pemanding *Asam Asetilsalisilat BPFI*; lakukan pengeringan di atas silika gel selama 5 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Asam Salisilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

Identifikasi

A. Gerus 1 tablet, didihkan dengan 50 ml air selama 5 menit, dinginkan dan tambahkan 1 atau

2 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna lembayung merah.

B. Kocok sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam asetilsalisilat dengan 10 ml *kloroform P* selama beberapa menit, sentrifus, tuang beningan yang jernih dan uapkan hingga kering. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 60° selama 1 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang didisipikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Asetilsalisilat BPFI*.

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml *Dapar asetat 0,05 M* yang dibuat dengan mencampur 2,99 g natrium asetat trihidrat dan 1,66 ml *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1000 ml dengan pH 4,50±0,05.

Alat tipe 2: 75 rpm. [Catatan Untuk tablet multi lapis, jika perlu gunakan baja tahan karat berbentuk spiral untuk menahan tablet.]

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah asam asetilsalisilat yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* pada panjang gelombang titik isobestik asam asetilsalisilat dan asam salisilat pada 265±2 nm. Bandingkan dengan larutan baku *Asam Asetilsalisilat BPFI* yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama. [Catatan Larutan baku dibuat pada saat akan digunakan. Dapat digunakan metanol tidak melebihi 1% dari volume total untuk melarutkan baku pembandingan sebelum diencerkan dengan media disolusi.]

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80 % (Q), $C_9H_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kapasitas penetralan asam <451> Tidak kurang dari 1,9 mEq asam diperlukan untuk tiap 325 mg asam asetilsalisilat dalam tablet.

Asam salisilat bebas Tidak lebih dari 3,0%.

Fase gerak dan Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Asam Salisilat BPFI* yang ditimbang saksama seperti pada pembuatan *Larutan baku* yang tertera pada *Penetapan kadar* hingga lebih kurang 0,015 mg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam salisilat dan asam asetilsalisilat berturut-

turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara asam salisilat dan asam asetilsalisilat tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif asam salisilat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*. Hitung persentase asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$2000 \times \left(\frac{C}{Q_A} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *Q_A* adalah jumlah dalam mg asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Perubahan

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

Fase gerak Larutkan 2 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam campuran 850 ml air dan 150 ml *asetonitril P*, tambahkan *asam asetat glasial P* hingga pH 3,4.

Pengencer Campuran *asetonitril P* dan *asam format P* (99:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Asam Asetilsalisilat BPFI* yang ditimbang saksama, dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 100 mg asam asetilsalisilat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 20,0 ml *Pengencer* dan lebih kurang 10 manik kaca; kocok kuat-kuat selama lebih kurang 10 menit dan sentrifus.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan* encerkan secara kuantitatif dengan 9 bagian volume *Pengencer*. Simpan sisa larutan persediaan untuk uji *Asam salisilat bebas*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam asetil salisilat, $C_9H_8O_4$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$200 \times C \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Asam Asetilsalisilat BPFI dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan Uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET EFERVESEN ASAM ASETILSALISILAT UNTUK LARUTAN ORAL

Tablet Efervesen Asetosal untuk Larutan Oral

Acetylsalicylic Acid Effervescent Tablet for Oral Solution

Tablet Efervesen Asam Asetilsalisilat untuk Larutan Oral mengandung Asam Asetilsalisilat dan campuran efervesen asam organik yang sesuai dan logam alkali bikarbonat dan atau karbonat. Tablet mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_9H_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku Pembanding Asam Asetilsalisilat BPFI; lakukan pengeringan di atas silika gel selama 5 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. Asam Salisilat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

Identifikasi

A. Larutkan 1 tablet dalam lebih kurang 50 ml asam hidroklorida 1 N, dididihkan selama lebih kurang 5 menit, biarkan dingin. Pada 2 ml larutan tambahkan 2 atau 3 tetes besi(III) klorida LP: terjadi warna lembayung merah.

B. Tambahkan lebih kurang setengah tablet pada 50 ml air dalam labu, tutup segera dengan sumbat yang dilengkapi dengan pipa sehingga gas yang terbentuk mengalir ke dalam kalsium hidroksida LP: terbentuk endapan putih.

Waktu larut Dua tablet larut sempurna dalam 180 ml air pada suhu $17,5 \pm 2,5^\circ$ dalam waktu 5 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

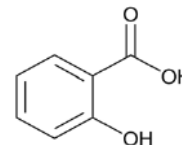
Kapasitas penetralan asam <451> Tidak kurang dari 5,0 mEq asam yang diperlukan untuk 1 tablet.

Salisilat bebas Tidak lebih dari 8,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada uji Asam salisilat bebas dalam Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar.

Penetapan kadar Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM SALISILAT Salicylic Acid



Asam salisilat [69-72-7]

$C_7H_6O_3$

BM 138,12

Perubahan

Asam Salisilat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_7H_6O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur putih; biasanya berbentuk jarum halus atau serbuk halus putih; rasa agak manis, tajam dan stabil di udara. Bentuk sintetis warna putih dan tidak berbau. Jika dibuat dari metil salisilat alami dapat berwarna kekuningan atau merah muda dan berbau lemah mirip *mint*.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam benzena, larut dalam air mendidih; mudah larut dalam etanol dan dalam eter; agak sukar larut dalam kloroform.

Tambahan persyaratan

Baku pembanding Fenol BPFI; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari udara dan cahaya, dalam lemari pendingin. Asam Salisilat BPFI; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. Senyawa sejenis A Asam Salisilat BPFI; Senyawa sejenis B Asam Salisilat BPFI.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 158° dan 161° .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat

sebagai berikut: panaskan 1,5 g zat dalam 75 ml air hingga larut, dinginkan, tambahkan air sampai volume semula dan saring; 25 ml filtrat tidak lebih keruh dari 0,10 ml *asam hidroklorida 0,020 N*.

Perubahan

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 1,0 g zat dalam campuran *etanol P*-air (1:1); tidak lebih keruh dari 0,2 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 25 ml *aseton P*, tambahkan 2 ml air. Tambahkan 1,2 ml *tioasetamida-gliserin basa LP* dan 2 ml *dapar asetat pH 3,5*, diamkan selama 5 menit: warna yang terjadi tidak lebih gelap dari larutan pembandingan yang dibuat dari 25 ml *aseton P* ditambah 2 ml *Larutan baku timbal*, yang diperlakukan sama.

Hilangkan persyaratan

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*: larutan tidak lebih berwarna dari *Larutan padanan C*.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi

Pelarut Campuran *kloroform P*-*metanol P* (9:1).

Fase gerak Campuran sama banyak *n-butanol P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* dan *aseton P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 2,5 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *Pelarut* hingga diperoleh kadar masing-masing 0,375 mg per ml; 0,25 mg per ml; dan 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 50 mg per ml.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan menguap dengan bantuan aliran udara hangat. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan 366 nm; semprotkan dengan larutan *besi(III) klorida P* (1 dalam 60) dan panaskan pada suhu 60° selama 3 menit. Pada setiap langkah visualisasi, bandingkan intensitas setiap bercak lain *Larutan uji* dengan bercak utama *Enceran larutan baku*: tidak ada satupun bercak lain yang lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku* dengan kadar 0,375 mg per ml dan jumlah intensitas semua bercak lain *Larutan uji* tidak lebih dari 2,0%.

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak Campuran *metanol P*-*asam asetat glasial P*-air (40:1:60), yang dibuat dengan menambahkan 10 ml *asam asetat glasial P* ke dalam larutan yang berisi 400 ml *metanol P* dan 600 ml air. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P*-*asam asetat glasial P*-air (70:4:30).

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah *Fenol BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing sejumlah *Senyawa sejenis A Asam Salisilat BPFI*, *Senyawa Sejenis B Asam Salisilat BPFI*, *Fenol BPFI*, dan *Asam Salisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,05 mg per ml; 0,025 mg per ml; 0,01 mg per ml; dan 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 50 mg per ml. Sonikasi sampai larut sempurna.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan identifikasi puncak*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara masing-masing puncak terhadap *Larutan baku* tidak kurang dari 2,0. Identifikasi masing-masing puncak menggunakan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A asam salisilat	0,35	0,1
Senyawa sejenis B asam salisilat	0,45	0,05
Fenol	0,50	0,02
Asam salisilat	1,0	-
Cemaran lain	-	0,05
Total cemaran	-	0,2

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

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

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan Uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar baku cemaran dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_u adalah kadar asam salisilat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat yang ditimbang dengan rumus :

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

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; r_s adalah respon puncak *Senyawa sejenis B asam salisilat BPFI* dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Senyawa sejenis B asam salisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar asam salisilat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P-air* (40:1:60), yang dibuat dengan menambahkan 10 ml *asam asetat glasial P* ke dalam larutan yang berisi 400 ml *metanol P* dan 600 ml air. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

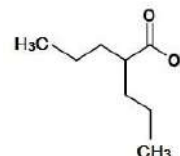
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar asam salisilat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

ASAM VALPROAT Valproic Acid



Asam propilvalerat [99-66-1]

$C_8H_{16}O_2$

BM 144,21

Asam Valproat mengandung, $C_8H_{16}O_2$, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna hingga kuning pucat; agak kental; bau khas.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam *natrium hidroksida 1 N*, dalam metanol, dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform, dalam benzena, dalam eter, dan dalam *n*-heptana; sukar larut dalam *asam hidroklorida 0,1 N*.

Perubahan

Baku pembanding *Asam Valproat BPFI*; Sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Asam Valproat BPFI*; *Senyawa Sejenis B Asam Valproat BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang ditetaskan dalam lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Valproat BPFI*.

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

Hilangkan persyaratan

Indeks bias <100> Lebih kurang 1,423 pada suhu 20°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi *Sistem kromatografi* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 mm x 1,8 m berisi 10% fase diam G34 pada partikel penyangga SIA 80 mesh-100 mesh. Pertahankan suhu kolom, injektor, dan detektor berturut turut pada lebih kurang 140°, 225°, 235°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 50 ml per menit. Lakukan penyuntikan ulang dua kali (lebih kurang 1 µl) *Asam Valproat BPFI*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: respons puncak dan waktu retensi asam valproat pada kromatogram berturut-turut tidak boleh berbeda lebih dari 1% dan 3%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 1 µl) zat ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak: perbandingan respon puncak asam valproat terhadap jumlah semua respons puncak tidak kurang dari 0,98.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Asam Valproat BPFI*, asam butirat dan asam valerat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan asam valproat hingga kadar berturut-turut 0,1 µl per ml, 1,0 µl per ml, dan 1,0 µl per ml.

Larutan uji Gunakan sejumlah zat.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 0,32 mm x 60 m berisi fase diam G25 setebal 0,3 µm. Pertahankan suhu injektor pada 240° dan detektor pada 260°. Atur suhu kolom seperti *Tabel* di bawah ini :

suhu awal (°)	kenaikan suhu (°/menit)	suhu akhir (°)	waktu ditahan pada suhu akhir (menit)
145	0	145	48
145	5	190	-

Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 150 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi senyawa sejenis A asam valproat antara 41 menit dan 50 menit; waktu retensi relatif asam butirat, asam valerat, asam valproat, dan senyawa sejenis A asam valproat

berturut-turut adalah 0,38; 0,52; 1,0; dan 1,64; resolusi, *R*, antara asam butirat dan asam valerat tidak kurang dari 23,0; efisiensi kolom untuk asam valerat tidak kurang dari 100.000 lempeng teoritis; faktor ikutan asam valerat tidak lebih dari 1,5. Respons relatif puncak senyawa sejenis A asam valproat tidak kurang dari 0,01% terhadap respons puncak asam valproat.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 0,5 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus :

$$\left(\frac{r_i}{r_T} \right) \times 100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran; *r_T* adalah total semua respon puncak.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Perubahan

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

Dapar Buat larutan *natrium fosfat monobasa P* 3,5 g per liter dalam air. Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (50:50). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Asam Valproat BPFI* dan *Asam Valproat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 50 µg per ml dan 0,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Valproat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 215 nm, kolom 4,6 mm x 15,0 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam valproat dan puncak

senyawa sejenis B asam valproat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam valproat, $C_8H_{16}O_2$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Asam Valproat BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar asam valproat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca, baja tahan karat atau polietilena, tertutup rapat.

Perubahan Judul

LARUTAN ORAL ASAM VALPROAT Valproic Acid Oral Solution

Larutan Oral Asam Valproat mengandung Asam Valproat, $C_8H_{16}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Sediaan ini dibuat dengan bantuan natrium hidroksida.

Perubahan

Baku pembanding Asam Valproat BPFI; Sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis B Asam Valproat BPFI.*

Perubahan

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

B. Masukkan sejumlah volume *larutan oral*, setara dengan lebih kurang 250 mg asam valproat ke dalam corong pisah. Tambahkan 40 ml air dan 2 ml *asam hidroklorida P*, kocok dan ekstraksi dengan 40 ml *n-heptana P*. Saring lapisan *n-heptana* melalui wol kaca ke dalam gelas piala dan uapkan pelarut di atas tangas uap dengan mengalirkan udara hingga pelarut habis. Masukkan 2 tetes residu ke dalam tabung reaksi yang mengandung 0,5 ml larutan kalium iodida (1 dalam 50) dan larutan kalium iodat (1 dalam 25); terjadi larutan warna kuning.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,0.

Perubahan

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

Dapar Buat larutan *natrium fosfat monobasa P* 3,5 g per liter. Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P–Dapar* (45:55). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P–air* (45 : 55)

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Asam Valproat BPFI dan *Senyawa sejenis B Asam Valproat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,5 mg per ml dan 50 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asam Valproat BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,5 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan oral, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara asam valproat dan senyawa sejenis B asam valproat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Waktu retensi relatif senyawa sejenis B asam valproat dan asam valproat berturut-turut 0,9 dan 1,0.

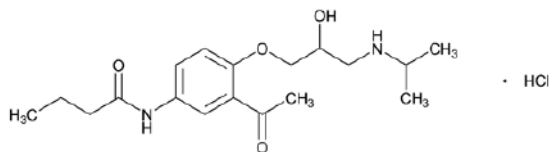
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam valproat, $C_8H_{16}O_2$, dalam larutan oral dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Asam Valproat BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar asam valproat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA Acebutolol Hydrochloride



(±)-3'-Asetil-4'-[2-hidroksi-3-(isopropilamino) propoksi]-butiranilida monohidroklorida [34381-68-5]

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$

BM 372,89

Asebutolol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau agak putih. Melebur antara 141° dan 144°.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam aseton dan dalam metilena klorida; praktis tidak larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding Asebutolol Hidroklorida BPFI, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A* Asebutolol BPFI; *Senyawa Sejenis B* Asebutolol BPFI; *Senyawa Sejenis I* Asebutolol BPFI.

Perubahan

Identifikasi

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

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

C. Menunjukkan reaksi Klorida cara B seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Perubahan

pH <1031> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 10 mg per ml.

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 140° dan 144°.

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran air-butanol P-asam asetat glasial P (50:40:10), kocok dan biarkan sampai terpisah. Gunakan lapisan atas.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asebutolol Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku 1 Pipet 3 ml Larutan baku ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan baku 2 Campur 5 ml Larutan baku 1 dan 10 ml metanol P.

Larutan uji 1 Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji 2 Encerkan 1 ml Larutan uji 1 dengan metanol P hingga 10 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl Larutan baku, Larutan uji 1, Larutan uji 2, Larutan baku 1, dan Larutan baku 2 pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm dan biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak dan biarkan Fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet: harga R_f bercak utama Larutan uji 2 sesuai dengan Larutan baku. Tidak terdapat bercak lain selain bercak utama dari Larutan uji 1 yang lebih intensif dari bercak utama Larutan baku 1 (0,3%), tidak lebih dari 2 bercak sekunder dari Larutan uji 1 lebih intensif dari bercak utama Larutan baku 2 (0,1%) dan jumlah semua cecaran dari Larutan uji 1 tidak lebih dari 0,5%.

Tambahan persyaratan

Cecaran Organik Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak

Larutan A Campur 2,0 ml asam fosfat P dan 3,0 ml trietilamina P, encerkan dengan air sampai 1 liter.

Larutan B Buat campuran asetonitril P-Larutan A (1 : 1).

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Asebutolol BPFI, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan asetonitril P lebih kurang 50% dari total volume dan encerkan dengan Larutan A sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis B Asebutolol BPFI, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan asetonitril P lebih kurang 50% dari total volume dan encerkan dengan Larutan A sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah Asebutolol Hidroklorida BPFI, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan

Larutan A hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per ml.

Larutan baku B Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis I Asebutolol BPFI, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per ml.

Larutan baku C Pipet sejumlah volume Larutan baku persediaan 1, encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per ml.

Larutan baku D Pipet sejumlah volume Larutan baku persediaan 2, encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah volume Larutan baku A dan Larutan baku B, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan Larutan A hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom berukuran 4,0 mm × 12,5 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	98	2
2	98	2
30,5	10	90
41	10	90

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara asebutolol dan Senyawa Sejenis I Asebutolol BPFI tidak kurang dari 7,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku A, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) Larutan baku A, Larutan baku B, Larutan baku C, Larutan baku D, dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A asebutolol atau senyawa sejenis B asebutolol atau senyawa sejenis I asebutolol dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran yang sesuai dalam Larutan uji; r_s adalah respons

puncak masing-masing cemaran dalam Larutan baku B, Larutan baku C, dan Larutan baku D; C_s adalah kadar masing-masing senyawa sejenis dalam mg per ml Larutan baku B, Larutan baku C atau Larutan baku D; C_U adalah kadar asebutolol hidroklorida dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; r_s adalah respons puncak asebutolol dari Larutan baku A; C_s adalah kadar Asebutolol Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku A; C_U adalah kadar asebutolol hidroklorida dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel .

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B asebutolol	0,72	0,2
Senyawa sejenis I asebutolol	0,91	0,2
Asebutolol	1,00	-
Senyawa sejenis A asebutolol	1,48	0,1
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran metanol P-larutan natrium dodesil sulfat 0,3%-asam asetat glasial P (675:325:20), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>, hingga waktu retensi asebutolol antara 4 menit dan 7 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asebutolol Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi

terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asebutolol hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$, dalam zat dengan rumus :

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Asebutolol Hidroklorida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar asebutolol hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

KRIM ASIKLOVIR Acyclovir Cream

Perubahan

Krim Asiklovir mengandung Asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Asiklovir BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

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

Tambahan persyaratan

Batas mikroba <51> Uji terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* memberikan hasil negatif.

Tambahan persyaratan

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Perubahan

Guanin Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 2 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase guanin dalam krim dengan rumus:

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

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak guanin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar guanin dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar asiklovir dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

Fase gerak Buat larutan asam asetat 0,02 N-asetonitril P (98:2), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang sejumlah Asiklovir BPFI dan guanin, larutkan dalam asam hidroklorida 0,1 N; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan asam hidroklorida 0,1 N hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem 2 Timbang sejumlah guanin, larutkan dalam asam hidroklorida 0,1 N; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan asam hidroklorida 0,1 N hingga kadar lebih kurang 2 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asiklovir BPFI, larutkan dalam asam hidroklorida 0,1 N; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan asam hidroklorida 0,1 N hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 10 mg asiklovir, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan asam hidroklorida 0,1 N sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif guanin dan asiklovir berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, R antara puncak guanin dan puncak asiklovir tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada

penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asiklovir, C₈H₁₁N₅O₃, dalam krim dengan rumus:

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

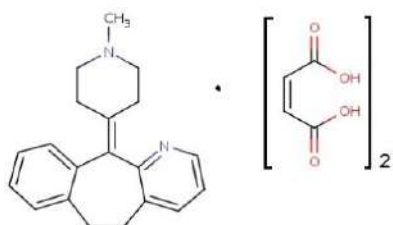
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Asiklovir BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar asiklovir dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 15° dan 25° di tempat kering.

AZATADIN MALEAT

Azatadine Maleate



6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidilidena)-5H-benzo[5,6]siklohepta[1,2-b]piridin maleat (1:2) [3978-86-7]

C₂₀H₂₂N₂.2C₄H₄O₄

BM 522,55

Azatadin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₂₀H₂₂N₂.2C₄H₄O₄, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai krem muda; tidak berbau. Melebur pada lebih kurang 153°.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam benzena dan dalam eter.

Baku pembanding *Azatadin Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (40 µg per ml) dalam *asam hidroklorida-metanol LP 0,25 N* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Azatadin Maleat BPFI*.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Tidak kurang dari 98,0%. Lakukan penetapan menggunakan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluena P-isopropanol P-dietilamina P* (10:10:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azatadin Maleat BPFI*, larutkan dalam campuran *toluena P-metanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 7 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *toluena P-metanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 7 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 100 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati di bawah cahaya UV 254 nm dan tandai bercak utama. Kerok bercak utama dari setiap lintasan titik penotolan. Masukkan secara terpisah ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca. [Catatan Lakukan hati-hati untuk memisahkan bercak utama dari bercak lain yang berdekatan.] Dengan cara yang sama kerok sejumlah yang sama *silika gel* pada bagian yang bersih dan sejajar dengan bercak, masukkan ke dalam tabung sentrifuga yang lain. Ke dalam masing-masing tabung tambahkan 15,0 ml campuran *metanol P-asam hidroklorida 0,5 N* (4:1), kocok kuat-kuat selama lebih kurang 15 menit dan sentrifus. Ukur serapan bening yang didapat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm, menggunakan larutan yang diperoleh dari

bagian yang bersih dari lempeng sebagai blangko. Hitung kemurnian kromatografi dengan rumus:

$$100 \times \left(\frac{A_U}{A_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right)$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar dalam mg per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,10% untuk total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A, Larutan B, dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azatadin Maleat BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,001 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
7,0	70	30
12,0	60	40
14,0	50	50
16,0	30	70
18,0	30	70
18,1	80	20
20,0	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 3 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak azatadin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Azatadin Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar azatadin maleat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan amonium asetat P dalam air 3,854 g per liter, atur pH hingga 7.6 dengan penambahan amonium hidroksida P 25%, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,2 µm.

Larutan B Buat campuran asetonitril P– metanol P (20 : 80).

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azatadin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
7,0	70	30
12,0	60	40
14,0	50	50
16,0	30	70
18,0	30	70
18,1	80	20
20,0	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 3 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azatadin maleat, $C_{20}H_{22}N_2 \cdot 2C_4H_4O_4$, dalam zat dengan rumus:

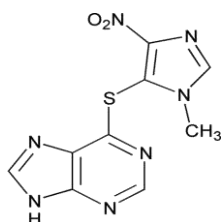
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Azatadin Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar azatadin maleat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AZATIOPRIN

Azathioprine



6-[(1-Metil-4-nitroimidazol-5-il)tio]purina

[446-86-6]

$C_9H_7N_7O_2S$

BM 277,26

Perubahan

Azathioprin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_9H_7N_7O_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk kuning pucat; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam larutan alkali hidroksida encer; agak sukar larut dalam asam mineral encer; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Perubahan

Baku pembanding *Azathioprin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada suhu ruang terkontrol. *Senyawa Sejenis A Azathioprin BPFI*; *Merkaptopurin BPFI*; *Senyawa Sejenis G Azathioprin*.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Azathioprin BPFI*.

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

Hilangkan persyaratan

Keasaman atau kebasaan Kocok 2,0 g zat dengan 100 ml air selama 15 menit, saring; untuk menetralkan 20,0 ml filtrat, diperlukan tidak lebih dari 0,10 ml asam hidroklorida 0,020 N atau tidak lebih dari 0,10 ml natrium hidroksida 0,020 N, menggunakan merah metil LP sebagai indikator.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Hilangkan persyaratan

Batas Merkaptopurin Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Butanol P yang telah dijenuhkan dengan amonium hidroksida 6 N.

Penjerap Selulosa mikrokristal setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azathioprin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan amonium hidroksida 6 N hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan amonium hidroksida 6 N hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan merkaptopurin Timbang saksama sejumlah *Merkaptopurin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan amonium hidroksida 6 N hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml, dihitung sebagai zat anhidrat.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Larutan merkaptopurin* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat sampai lebih kurang 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya UV 254 nm dan 366 nm: bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan merkaptopurin*.

Tambahan persyaratan

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

Dapar Buat larutan natrium fosfat monobasa P 2,76 gram per liter. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Larutan A Buat campuran metanol P-Dapar (5:95).

Larutan B Buat campuran *metanol P-Dapar* (60:40).

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

Pengencer Buat larutan *natrium hidroksida P* 0,8 g per liter dalam air.

Larutan kesesuaian sistem persediaan A Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Azatioprin BPFI* dan *Merkaptopurin BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Pengencer* hingga 35% volume labu dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Larutan mengandung senyawa sejenis *A azatioprin* dan *merkaptopurin* dengan kadar masing-masing 0,2 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem persediaan B Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis G Azatioprin BPFI* dan *Azatioprin BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Pengencer* hingga 35% volume labu dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Larutan mengandung senyawa sejenis *G azatioprin* dan *azatioprin* dengan kadar masing-masing 0,1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1 ml *Larutan kesesuaian sistem persediaan A* dan 2 ml *Larutan kesesuaian sistem persediaan B* ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 35 ml *Pengencer* dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Larutan mengandung senyawa sejenis *A azatioprin*, *merkaptopurin*, senyawa sejenis *G azatioprin* dan *azatioprin* dengan kadar masing-masing 0,002 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azatioprin BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Pengencer* hingga 35% volume labu dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda hingga diperoleh kadar *azatioprin* lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Dapar* hingga kadar *azatioprin* lebih kurang 0,1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Pengencer* hingga 35% volume labu dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Larutan mengandung *azatioprin* dengan kadar 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
5	100	0
15	0	100
20	0	100

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis *A azatioprin* dan *merkaptopurin* tidak kurang dari 2; antara senyawa sejenis *G azatioprin* dan *azatioprin* tidak kurang dari 2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran lain, dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak *azatioprin* dari *Larutan baku*; *C_s* adalah kadar *Azatioprin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Senyawa sejenis <i>A azatioprin</i>	0,3	0,15
<i>Merkaptopurin</i>	0,4	0,15
Senyawa sejenis <i>G azatioprin</i>	0,97	0,10
<i>Azatioprin</i>	1,0	-
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,10
Total cemaran	-	0,5
Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%.		

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan *natrium 1-heptansulfonat P* 1,6 g per liter dalam air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan A* (30:70). Atur pH hingga 3,5±0,1 dengan penambahan *asam hidroklorida 1 N*. Saring dan awaudarkan. Jika perlu, lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azatioprin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *metanol P* hingga 25% volume labu dan 1% *ammonium hidroksida P*. Goyang dan sonikasi selama 2 menit sampai larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Larutan mengandung *azatioprin* dengan kadar 0,5 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah **Larutan baku persediaan**, encerkan dengan air hingga kadar azitioprin 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 25 ml *metanol P* dan 1,0 ml *amonium hidroksida P* ke dalam labu, goyang dan sonikasi selama 2 menit sampai larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung azitioprin dengan kadar 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azitioprin, $C_9H_7N_7O_2S$, pada zat dengan rumus:

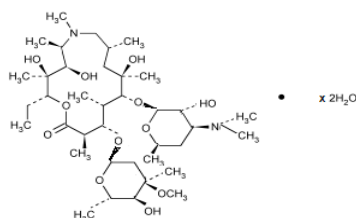
$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

AZITROMISIN

Azithromycin



Perubahan

9-Deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromisin A

$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ [83905-01-5] BM 748,98

$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O$ [121470-24-4] BM 767,00

$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ [117772-70-0] BM 785,02

Perubahan

Azitromisin adalah zat anhidrat atau mengandung satu atau dua molekul air. Azitromisin mengandung tidak kurang dari 945 µg per mg dan tidak lebih dari 1030 µg per mg, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Perubahan

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Tambahan persyaratan

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol mutlak dan dalam metilen klorida.

Perubahan

Baku pembanding *Azitromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPFI*; *N-Desometilazitromisin BPFI*; *Desosaminilazitromisin BPFI*; *Senyawa Sejenis F Azitromisin*.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Azitromisin BPFI*. Jika spektrum zat dan baku menunjukkan perbedaan, larutkan zat dan baku pembanding secara terpisah dalam *metanol P* volume sama, uapkan hingga kering pada tangas air dan keringkan pada suhu 80° dalam hampa udara selama 30 menit. Gunakan residu untuk penetapan.

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

Rotasi jenis <1081> Antara -45° dan -49°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 20 mg per ml dalam *etanol mutlak P* pada suhu 20°.

Perubahan

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat; kecuali jika pada etiket dinyatakan sebagai bentuk amorf, sebagian besar partikel tidak menunjukkan refraksi ganda dan posisi ekstingsi.

pH <1071> Antara 9,0 dan 11,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2 mg per ml dalam campuran *metanol P*-air (1:1).

Perubahan

Air <1031> *Metode I* Jika pada etiket tertera: anhidrat, tidak lebih dari 2,0%; dihidrat, antara 4,0% dan 5,0%; monohidrat, antara 1,8% dan 4,0%, kecuali jika memenuhi syarat *Susut pengeringan* antara 4,0% dan 6,5%.

Susut pengeringan Jika pada etiket dinyatakan sebagai azitromisin monohidrat dengan kadar air

antara 4,0% dan 6,5%; lakukan penetapan dengan cara *Analisis termal* <741> [Catatan Jumlah zat yang digunakan untuk penetapan dapat disesuaikan dengan kepekaan alat.] Tetapkan persentase zat mudah menguap dengan alat analisis termogravimetri yang sesuai dan telah dikalibrasi menggunakan lebih kurang 10 mg zat yang ditimbang saksama. Panaskan antara suhu ruang dan 150° dengan kenaikan suhu 10° per menit dengan aliran gas *nitrogen P* 35 ml per menit. Dari termogram yang diperoleh tetapkan titik infleksi dari dua tahap kehilangan bobot pada 70° dan 130°: antara suhu ruang dan titik infleksi pada 70° kehilangan bobot tidak lebih dari 4,5% dan antara titik infleksi antara 70° dan 130° kehilangan bobot antara 1,8% dan 2,6%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan penetapan dengan cara: pada zat yang telah diarsangkan, basahkan dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 25 bpj.

Perubahan

Cemaran organik [Catatan Lakukan Uji 1 jika terdapat cemaran senyawa eritromisin A oksim dan eritromisin A iminoeter.]

[Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

UJI 1

Larutan A Buat larutan kalium fosfat dibasa *P* 20 mM.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A-asetonitril P* (750:250), atur pH hingga 10,55±0,05 dengan penambahan kalium hidroksida 5 *N*. Saring dan awaudarkan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Desosaminilazitromisin BPFI*, *N-Demetilazitromisin BPFI*, *Azaeritromisin A BPFI*, dan *Azitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 45 µg per ml; 105 µg per ml; 150 µg per ml; dan 160 µg per ml. Jika perlu sonikasi sampai larut.

Larutan baku Pipet 4 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Desosaminilazitromisin BPFI*, *Demetilazitromisin BPFI*, *Azaeritromisin A BPFI*, dan *Azitromisin BPFI* dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,9 µg per ml; 2,1 µg per ml; 3,0 µg per ml; dan 3,2 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *asetonitril P* hingga 5% volume total labu, jika perlu sonikasi untuk meningkatkan

kelarutan. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,33 mg per ml *azitromisin*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia amperometrik dengan elektroda ganda karbon seperti kaca dengan cara elektroda satu yang diatur pada +0,70 V dan elektroda dua yang diatur pada +0,82 V lebih kurang 28°, suhu *autosampler* 5°. Kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L49* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *azitromisin* dan *azaeritromisin A* tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan untuk *azitromisin* tidak lebih dari 2,0 dan *N-demetilazitromisin* tidak lebih dari 2,5; simpangan baku relatif untuk *azitromisin*, *azaeritromisin A*, *N-demetilazitromisin*, dan *desosaminilazitromisin* pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 3,3 kali waktu eluasi puncak *azitromisin* dari *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase *desosaminilazitromisin* dan *N-demetilazitromisin* dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran yang sesuai dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak senyawa sejenis yang sesuai dari *Larutan baku*; *C_s* adalah kadar baku pembandingan yang sesuai dalam µg per ml *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang, dan *F* adalah faktor konversi (0,001 mg per µg). Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak *azitromisin* dari *Larutan baku*; *C_s* adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang, dan *F* adalah faktor konversi (0,001 mg per µg). Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Eritromisin A iminoeter	0,19	0,5
Desosaminilazitromisin	0,29	0,3
Eritromisin A oxime	0,37	0,5
N-demetilazitromisin	0,49	0,7
Azaeritromisin A	0,80	1,0
Azitromisin	1,0	-
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B)	2,33	1,0
Total cemaran	-	3,0

UJI 2

[Catatan Lakukan Uji 1 jika terdapat cemaran senyawa eritromisin A oxime dan eritromisin A iminoeter.]

Larutan A Buat larutan kalium fosfat dibasa P 1,8 mg per ml, atur pH hingga 8,9 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N atau asam fosfat 10 %, saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran asetonitril P-metanol P (3:1), saring dan awaudarakan.

Larutan C Buat larutan amonium fosfat monobasa P 1,73 mg per ml, atur pH hingga 10,0±0,05 dengan penambahan amonia LP.

Larutan D Buat campuran metanol P-asetonitril P - Larutan C (7:6:7).

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama secara terpisah sejumlah Senyawa Sejenis F Azitromisin BPFI dan Desosaminilazitromisin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Larutan D hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,0165 mg per ml dan 0,027 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Azitromisin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Larutan D hingga kadar lebih kurang 86 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Larutan D hingga kadar lebih kurang 8,6 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	50	50
25	45	55
30	40	60
80	25	75
81	50	50
93	50	50

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak

seperti tertera pada Prosedur: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 1,4. Hitung perbandingan puncak terhadap lembah menggunakan rumus:

$$\left(\frac{H_p}{H_v} \right)$$

H_p adalah tinggi puncak desosaminilazitromisin dihitung dari garis dasar dan H_v adalah kurva terendah yang memisahkan desosaminilazitromisin dan puncak senyawa sejenis F azitromisin. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan puncak azitromisin antara 0,8 dan 1,5.

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

$$\left(\frac{r_i}{r_s} \right) \times \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \times P \times F_1 \times \left(\frac{100}{F_2} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; r_s adalah respons puncak azitromisin dalam Larutan baku; C_s adalah kadar Azitromisin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang; P adalah potensi Azitromisin BPFI dalam µg per mg; F_1 adalah unit faktor konversi dalam 0,001 mg per µg dan F_2 adalah faktor respons relatif seperti tertera pada Tabel 2. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 2.

Tabel 2

Komponen	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Azitromisin-N-oksida	0,29	0,43	0,5
3'-(N,N-Didemetil)-3'-N-formilazitromisin	0,37	1,7	0,5
3'-(N,N-Didemetil) azitromisin (aminoazitromisin)	0,43	1,0	0,5
Senyawa sejenis F azitromisin	0,51	3,8	0,5
Desosaminilazitromisin	0,54	1,0	0,3
3'-N-{4-(asetilamino)fenil}sulfonyl}-3', 3'-didemetilazitromisin	0,55	12	0,15
N-Demetilazitromisin	0,61	1,0	0,7

Azitromisin C (3''-O-demetilazitromisin)	0,73	1,0	0,5
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,76	1,5	0,5
3'-N-[4-(asetilamino)fenil]sulfonyl-3'-demetilazitromisin	0,79	10	0,5
Azaeritromisin A	0,83	1,0	0,5
Cemaran P Azitromisin	0,92	1,0	0,2
Azitromisin	1,0	-	-
2-Desetil-2-propilazitromisin	1,23	1,0	0,5
3'-N-Demetil-3'-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]azitromisin	1,26	5	0,5
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B)	1,31	1,0	1,0
Cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	3,0

[Catatan Abaikan puncak yang tereluasi sebelum azitromisin N-oksidasi dan sesudah 3-Deoksiazitromisin (Azitromisin B). Abaikan puncak dengan respons puncak kurang dari 0,1 kali respons puncak azitromisin dalam Larutan baku (0,1%).]

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan kalium hidroksida P 10 N.

Larutan B Buat larutan kalium fosfat dibasa P 6,7 g per liter, atur pH hingga 11,0 dengan penambahan Larutan A.

Larutan C Buat larutan kalium fosfat dibasa P 6,7 g per liter, atur pH hingga 8,0 dengan penambahan asam fosfat P.

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

Pengencer Campuran asetonitril P-Larutan C (60:40).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Azitromisin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan asetonitril P sejumlah 2% volume labu, encerkan dengan Pengencer sampai tanda hingga diperoleh kadar larutan 0,53 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan asetonitril P sejumlah 2% volume labu, encerkan dengan Pengencer sampai tanda hingga diperoleh kadar larutan 0,53 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Azitromisin BPFI dan Azaeritromisin A BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan asetonitril P sejumlah 5% volume labu, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan mengandung azitromisin dan azaeritromisin A masing-masing 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan puncak azitromisin antara 0,8 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,10% untuk azitromisin. [Catatan Waktu retensi relatif untuk azaeritromisin A dan azitromisin berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg azitromisin, C₃₈H₇₂N₂O₁₂, dalam tiap mg zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Azitromisin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang, dan P adalah potensi Azitromisin BPFI dalam µg per mg azitromisin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

Penandaan Pada etiket tertera anhidrat, monohidrat atau dihidrat. Bentuk amorf juga dicantumkan. Jika pada etiket sediaan tertera mengandung azitromisin, maka yang dimaksud adalah azitromisin anhidrat, C₃₈H₇₂N₂O₁₂. Pada etiket harus dicantumkan uji cemaran organik yang digunakan jika tidak menggunakan Uji 1.

TABLET AZITROMISIN Azithromycin Tablets

Tablet Azitromisin mengandung Azitromisin, C₃₈H₇₂N₂O₁₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Azitromisin BPFI; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. Azaeritromisin A BPFI; Senyawa Sejenis F Azitromisin BPFI; Desosaminilazitromisin BPFI.

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

Perubahan

Disolusi

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 6,0*

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah azitromisin yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Buat campuran kalium fosfat dibasa P 4,4 mg per ml dan natrium 1-oktansulfonat P 0,5 mg per ml dan atur pH hingga 8,20±0,05 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Gunakan campuran asetonitril P-metanol P-Larutan A (9:3:8). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat larutan kalium fosfat dibasa P 17,5 mg per ml, atur pH hingga 8,00±0,05 dengan penambahan asam fosfat P. Buat campuran larutan ini-asetonitril P (80:20).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Azitromisin BPFI, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar L/1000 mg per ml. L adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar L/2000 mg per ml. L adalah jumlah zat dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Pengencer* hingga kadar L/2000 mg per ml. L adalah jumlah zat dalam mg per tablet yang tertera pada etiket diasumsikan terlarut sempurna.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan azitromisin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif puncak azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase dari azitromisin, C₃₈H₇₂N₂O₁₂, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C_S* adalah kadar dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah azitromisin dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 ml.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), C₃₈H₇₂N₂O₁₂, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Hilangkan persyaratan

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah. Dinginkan *Larutan baku* dan *Larutan uji* segera setelah pembuatan dan selama analisa, gunakan autosampler yang telah didinginkan diatur pada suhu 4°. *Larutan* harus dianalisa tidak lebih dari 24 jam setelah disiapkan.]

Dapar Amonium fosfat pH 10, *Pengencer A*, dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan A Masukkan 1,8 g natrium fosfat dibasa P ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran asetonitril P dan metanol P (75:25) saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran antara *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer A Buat campuran *Dapar amonium-fosfat pH 10*-metanol P-asetonitril P (35:35:30).

Pengencer B Buat campuran *dapar amonium fosfat pH 10* dan metanol P (1:1).

Blangko Gunakan *Pengencer A*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Azitromisin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer A* hingga 75% dari volume labu tentukur, lakukan sonikasi hingga larut dan encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar azitromisin lebih kurang 4 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan sensitivitas sistem Encerkan *Larutan baku* secara kuantitatif dengan *Pengencer A*, hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 1335 mg Azitromisin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 75 ml *asetonitril P* dan sonikasi selama lebih kurang 15 menit. Kocok kuat selama tidak kurang dari 15 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur. Sentrifus selama 15 menit. Pipet 3 ml beningan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 4 mg azitromisin per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 60° dan suhu “autosampler” pada 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-25	50	50	Isokratik
25-30	50→45	50→55	Gradien Linier
30-40	45→40	55→60	Gradien Linier
40-55	40→35	60→65	Gradien Linier
55-60	35	65	Isokratik
60-61	35→50	65→50	Gradien Linier
61-70	50	50	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “*signal to noise*” untuk puncak azitromisin tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$100 \times \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \times \left(\frac{r_i}{r_s} \right) \times \left(\frac{P}{1000} \right) \times \left(\frac{1}{F} \right)$$

C_s adalah kadar Azitromisin dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar Azitromisin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran yang diperoleh dalam *Larutan uji*; r_s

adalah respons puncak untuk Azitromisin yang diperoleh dari *Larutan baku*; $(P/1000)$ adalah potensi dari Azitromisin, dikonversi dari µg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFI*; dan F adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Tabel*. Cemaran spesifik dan yang tidak diketahui memenuhi batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan respons puncak yang sesuai dengan puncak *Blangko*.

Tabel

Komponen	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Azitromisin 3'-N-oksida	0,28	0,45	0,5
3'-(N,N-didemetil)-3'-N-formilazitromisin	0,38	1,9	1,0
3'-(N,N-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)	0,40	0,52	0,5
Desosaminilazitromisin	0,47	1,1	0,5
Senyawa sejenis Azitromisin F ¹	0,53	4,8	0,5
3'-N-Demetilazitromisin	0,57	0,53	0,7
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,78	1,6	0,5
6-Demetilazitromisin (azaeritromisin A) ²	0,82	-	-
Azitromisin	1,0	-	-
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B) ²	1,3	-	-
3'-N-demetil-3'-N-[(4-metilfenil)sulfonil]azitromisi ²	1,4	-	-
Cemaran yang tidak spesifik	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	3,0

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan larutan azitromisin terlindung cahaya sebelum digunakan. Dinginkan Larutan baku dan Larutan uji segera setelah pembuatan dan selama analisa, gunakan autosampler berpendingin diatur pada suhu 4°. Larutan harus dianalisa tidak lebih dari 24 jam setelah disiapkan.]

Larutan A Buat campuran air dan amonium hidroksida P (2000:1,2), atur pH hingga 10,5.

Larutan B Buat campuran asetonitril P-metanol P-amonium hidroksida P (1800:200:1,2).

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

Dapar Buat larutan amonium fosfat monobasa P 1,7 gram per liter, atur pH hingga 10 dengan penambahan amonium hidroksida P.

Pengencer A Buat campuran *metanol P-asetonitril P-Dapar* (35:30:35).

Pengencer B Buat campuran *metanol P-Dapar* (1:1).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 0,4 mg per ml. Aduk dan sonikasi sampai larut.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan sensitivitas Encerkan *Larutan baku* secara kuantitatif dengan *Pengencer A*, hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama secara terpisah sejumlah *Senyawa Sejenis F Azitromisin BPFI* dan *Desoaminilazitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar senyawa sejenis *F* *azitromisin* dan *desoaminilazitromisin* lebih kurang 0,028 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 1430 mg *azitromisin*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 75 ml *asetonitril P* dan sonikasi selama tidak kurang 15 menit. Kocok secara mekanik selama tidak kurang dari 15 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur.

Larutan uji Sentrifus *Larutan uji persediaan* selama tidak kurang dari 15 menit. Pipet 7 ml beningan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda. *Larutan* mengandung lebih kurang 4 mg *azitromisin* per ml.

Blangko Gunakan *Pengencer A*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan suhu “autosampler” pada 4°. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	54	46
20	54	46
35	10	90
35,1	54	46
40	54	46

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “*signal to noise*” untuk puncak *azitromisin* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan*

kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *desoaminilazitromisin* dan senyawa sejenis *F* *azitromisin* tidak kurang dari 1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times P \times F_1 \times \left(\frac{100}{F_2}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak *azitromisin Larutan baku*; C_s adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; P adalah potensi *Azitromisin BPFI* dalam µg per mg; F_1 adalah unit faktor konversi dalam 0,001 mg per µg dan F_2 adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Tabel*. Cemaran spesifik dan yang tidak diketahui memenuhi batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan respons puncak yang sesuai dengan puncak *Blangko*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Azitromisin <i>N</i> -oksida	0,20	0,42	1,0
3’-(<i>N,N</i> -didemetil)-3’- <i>N</i> -formilazitromisin	0,29	1,7	1,0
3’-(<i>N,N</i> -didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)	0,34	0,49	0,5
Senyawa sejenis <i>F</i> <i>azitromisin</i>	0,42	4,3	1,0
Desosaminilazitromisin	0,46	1,1	0,5
<i>N</i> -Demetilazitromisin	0,50	0,54	0,7
3’-De(dimetilamino)-3’-oksoazitromisin	0,87	1,4	1,0
Azaeritromisin <i>A</i>	0,94	-	-
Azitromisin	1,0	-	-
2-Desetil-2-propilazitromisin	1,10	-	-
3’- <i>N</i> -demetil-3’- <i>N</i> -[(4-metilfenil)sulfonyl]azitromisin	1,11	-	-
3-Deoksiaazitromisin (azitromisin <i>B</i>)	1,14	-	-
Cemaran yang tidak spesifik	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	5,0

Perubahan

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

Dapar Masukkan 4,6 gram *kalium fosfat monobasa P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan air sampai 900 ml. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Kocok dan sonikasi untuk melarutkan.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar azitromisin lebih kurang 1 mg per ml. Kocok dan sonikasi untuk melarutkan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak azitromisin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_s adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar azitromisin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; P adalah potensi *Azitromisin BPFI* dalam µg per mg; F adalah faktor konversi (0,001 mg per µg).

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang terkendali.

AZITROMISIN UNTUK SUSPENSI ORAL Azithromycin for Oral Suspension

Azitromisin untuk Suspensi Oral adalah campuran kering dari Azitromisin dan satu atau lebih dapar, pemanis, pengencer, zat anti kempal dan perisa. Azitromisin untuk Suspensi Oral mengandung azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Azitromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPFI*.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk sediaan padat dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 9,0 dan 11,0 untuk sediaan padat yang dikemas dalam wadah dosis tunggal: lakukan penetapan menggunakan suspensi terkonstitusi seperti yang tertera pada etiket; antara 8,5 dan 11,0 untuk sediaan padat yang dikemas dalam wadah dosis ganda: lakukan penetapan menggunakan suspensi terkonstitusi seperti yang tertera pada etiket.

Hilangkan persyaratan

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 1,5%.

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm.]

Fase gerak Larutkan 5,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 2130 ml air, tambahkan 870 ml *asetonitril P*. Atur pH hingga $11,0 \pm 0,1$ dengan penambahan lebih kurang 6 ml *kalium hidroksida 10 N*, saring melalui penyaring yang sesuai dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Larutkan 2,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1590 ml air, tambahkan berturut-turut 600 ml *isopropil alkohol P*, 480 ml *etanol P*, dan 330 ml *asetonitril P*. Atur pH hingga $8,4 \pm 0,1$ dengan penambahan *kalium hidroksida 10 N* dan kocok secara mekanik selama 30 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan

asetonitril *P* hingga kadar 0,165 mg per ml. [Catatan Jika perlu, lakukan sonikasi.]

Larutan baku Pipet sejumlah **Larutan baku persediaan** ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3,3 µg per ml.

Larutan uji persediaan 1 (bila dikemas dalam wadah dosis tunggal) Masukkan isi wadah azitromisin untuk suspensi oral ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan sejumlah volume *Pengencer* hingga lebih kurang 70% volume labu dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung azitromisin lebih kurang 2 mg per ml. Masukkan 40 ml suspensi tersebut ke dalam tabung sentrifuga bersumbat dan sentrifus selama lebih kurang 20 menit. Gunakan beningan.

Larutan uji 1 Pipet sejumlah **Larutan uji persediaan 1** ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3,2 µg per ml.

Larutan uji persediaan 2 (bila dikemas dalam wadah dosis ganda) Konstitusikan azitromisin untuk suspensi oral seperti yang tertera pada etiket. Ukur saksama suspensi segar dan bebas gelembung udara ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan sejumlah volume *Pengencer* hingga lebih kurang 70% volume labu tentukur dan kocok secara mekanik selama 30 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung azitromisin lebih kurang 0,4 mg per ml. Masukkan lebih kurang 40 ml suspensi ke dalam tabung sentrifuga bersumbat dan sentrifus selama lebih kurang 20 menit. Gunakan beningan.

Larutan uji 2 Pipet sejumlah **Larutan uji persediaan 2** ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Azaeritromisin A BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* sejumlah 10% volume labu, kemudian goyang dan sonikasi sampai larut, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar larutan 0,16 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah **Larutan uji persediaan** dan **Larutan kesesuaian sistem persediaan** ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar azitromisin dan azaeritromisin A berturut-turut lebih kurang 3,3 µg per ml dan 3,2 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia amperometer dengan elektroda ganda karbon seperti kaca dengan cara elektroda satu yang diatur pada +0,70±0,05 V dan elektroda dua yang diatur pada +0,82±0,05 V dengan arus latar belakang optimal 85±15 nanoamper dan kolom pelindung berukuran 4,6 mm x 5 cm yang berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel 5 µm dan kolom analitik berukuran

4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel 5 µm. Atau menggunakan kolom berisi bahan pengisi *L49* dengan ukuran partikel 3 µm tanpa kolom pelindung. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan kesesuaian sistem**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak azaeritromisin A dan puncak azitromisin tidak kurang dari 2,5; waktu retensi relatif azaeritromisin A dan azitromisin pada kolom *L29* berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0 dan pada kolom *L49* lebih kurang 0,8 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak azitromisin antara 0,9 dan 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) **Larutan baku** dan **Larutan uji 1** atau **Larutan uji 2** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Bila dikemas dalam wadah dosis tunggal, hitung persentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dalam azitromisin untuk suspensi oral dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak **Larutan uji 1** dan **Larutan baku**; C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per ml **Larutan baku**; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per ml **Larutan uji 1** berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi azitromisin dalam µg per mg *Azitromisin BPFI*; *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg. Bila dikemas dalam wadah dosis ganda, hitung persentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dalam azitromisin untuk suspensi oral dengan rumus:

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

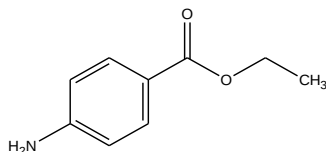
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak **Larutan uji 2** dan **Larutan baku**; C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per ml **Larutan baku**; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per ml **Larutan uji 2** berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi azitromisin dalam µg per mg *Azitromisin BPFI*; *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BENZOKAIN

Benzocaine



Etil *p*-aminobenzoat [94-09-7]

C₉H₁₁NO₂

BM 165,19

Benzokain mengandung, C₉H₁₁NO₂, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih. Tidak berbau; stabil di udara dan memberikan anestetik lokal di lidah.

Perubahan

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam alkohol, dalam kloroform, dan dalam eter; agak sukar larut dalam minyak almon dan minyak zaitun; larut dalam asam encer.

Perubahan

Baku pembanding Benzokain BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Asam Aminobenzoat BPFI; Etil 4-nitrobenzoat BPFI.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan di atas fosfor pentoksida P selama 3 jam dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Benzokain BPFI.

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

Hilangkan persyaratan

C. Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 10 ml air dengan bantuan beberapa tetes asam hidroklorida 3 N dan tambahkan 5 tetes larutan natrium nitrit P (1 dalam 10), kemudian tambahkan 2 ml larutan 100 mg 2-naftol P dalam 5 ml natrium hidroksida 1 N: terbentuk endapan merah jingga.

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021>Metode I: Antara 88° dan 92°, rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 2°.

Hilangkan persyaratan

Reaksi Larutkan 1,0 g zat dalam 10 ml etanol netral P: terbentuk larutan jernih. Encerkan larutan ini dengan 10 ml air, tambahkan 2 tetes Fenoltalein LP

dan 1 tetes natrium hidroksida 0,1 N: terjadi warna merah.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan pengeringan di atas fosfor pentoksida P selama 3 jam.

Hilangkan persyaratan

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml asam sulfat LP: warna larutan tidak lebih dari Larutan Padanan A seperti tertera pada Warna dan Akromisitas <1291>.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida Ke dalam larutan 200 mg zat dalam 5 ml etanol P, yang telah diasamkan dengan beberapa tetes asam nitrat encer P, tambahkan beberapa tetes perak nitrat LP: tidak segera terbentuk kekeruhan.

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

Hilangkan persyaratan

Cemaran umum <481>Total cemaran umum tidak lebih dari 1%.

Larutan baku Gunakan etanol mutlak P sebagai pelarut.

Larutan uji Gunakan etanol mutlak P sebagai pelarut.

Volume penotolan: 10 µl

Fase gerak Kloroform P yang mengandung 0,75% etanol mutlak P sebagai pengawet, dalam bejana tanpa penjenhuan.

Penampak bercak Gunakan penampak bercak nomor 1.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A Encerkan 1,0 ml asam trifluoroasetat P dalam 1 liter air.

Larutan B Gunakan pelarut asetonitril P.

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

Pengencer Buat campuran Larutan A dan Larutan B (1:1).

Larutan baku persediaan Timbang saksama secara terpisah sejumlah Benzokain BPFI, Asam Aminobenzoat BPFI, dan Etil 4-nitrobenzoat BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml. Sonikasi selama 2-5 menit sampai larut dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan baku Pipet sejumlah Larutan baku persediaan, encerkan dengan Pengencer hingga kadar

benzokain, asam aminobenzoat, dan etil 4-nitrobenzoat masing-masing lebih kurang 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar 1 mg per ml. Sonikasi selama 2-5 menit sampai larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
34	50	50
35	90	10
38	90	10

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara 2 puncak tidak kurang dari 10; simpangan baku relatif dari masing-masing puncak benzokain, asam aminobenzoat, dan etil 4-nitrobenzoat tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam aminobenzoat dan etil 4-nitrobenzoat dengan rumus:

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

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak asam aminobenzoat atau etil 4-nitrobenzoat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Asam Aminobenzoat BPFI* atau *Etil 4-nitrobenzoat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar benzokain dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hitung persentase masing-masing cemaran lain, dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak benzokain dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Benzokain BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar benzokain dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Asam aminobenzoat	0,29	0,10
Benzokain	1,0	-
Etil 4-nitrobenzoat	2,1	0,10
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

Perubahan

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

Larutan A Buat campuran air-trietilamina *P-asam asetat P* (980:1:20). Atur pH antara 2,95 dan 3,0.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-metanol P* (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Benzokain BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,024 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,024 mg per ml.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 2,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak benzokain tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak benzokain. Hitung persentase, benzokain, $C_9H_{11}NO_2$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Benzokain BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar benzokain dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

Tambahan monografi

BUPIVAKAIN HIDROKLORIDA DALAM INJEKSI DEKSTROSA

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection

Bupivakain Hidroklorida dalam Injeksi Dekstrosa adalah larutan steril bupivakain hidroklorida dan dekstrosa dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung bupivakain hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$, dan dekstrosa, $C_6H_{12}O_6$, masing-masing tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Tidak mengandung pengawet.

Baku pembanding *Bupivakain Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Dekstrosa BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Higroskopis, dalam kelembaban relatif di atas 70%. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

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

Penjerap Campuran silika gel *P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak Campuran butil alkohol *P*-air-etanol mutlak *P*-asam asetat glasial *P* (6:2:1:1).

Larutan baku A Larutkan dan encerkan *Bupivakain Hidroklorida BPFI* dalam air hingga kadar seperti tertera pada etiket.

Larutan baku B Larutkan dan encerkan *Dekstrosa BPFI* dalam air hingga kadar seperti tertera pada etiket.

Larutan baku C Campur *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* hingga diperoleh kadar bupivakain hidroklorida dan dekstrosa seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sejumlah zat.

Penampak bercak 1 Larutkan 20 mg 1,3-naftalendiol *P* dalam 10 ml etanol mutlak *P* yang berisi 0,2 ml asam sulfat *P*.

Penampak bercak 2 Campurkan sejumlah volume sama larutan platina klorida *P* (3 dalam 1000) dan larutan kalium iodida *P* (6 dalam 100).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku A*, dan *Larutan baku C*, serta 1 µl masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi, keringkan dengan aliran udara hangat. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dengan aliran udara hangat. Amati

lempeng di bawah sinar ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku A* dan *Larutan baku C* yang berdekatan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 1*, panaskan pada suhu 90° selama 5 menit, dan amati lempeng: harga R_f bercak utama *Larutan uji* berwarna ungu biru sesuai dengan bercak utama *Larutan baku B* yang berdekatan. Dinginkan lempeng, semprot dengan *Penampak bercak 2*, amati lempeng: bupivakain menunjukkan bercak ungu biru pada latar belakang merah muda kekuningan (warna salem) dan dekstrosa menunjukkan bercak agak memudar: harga R_f bercak bupivakain pada *Larutan uji* sesuai dengan bercak yang diperoleh pada *Larutan baku A* dan *Larutan baku C* yang berdekatan.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,8 unit *Endotoksin BPFI* per mg bupivakain hidroklorida.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5.

Persyaratan lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Dapar Larutkan 1,94 g kalium fosfat monobasa *P* dan 2,48 g kalium fosfat dibasa *P* dalam 1000 ml air. Jika perlu atur pH hingga 6,8 dengan kalium hidroksida 1 *N* atau asam fosfat 1 *M*.

Fase gerak Campuran asetonitril *P*-*Dapar* (65:35). Jika perlu atur pH hingga 7,7±0,2 dengan penambahan asam fosfat 1 *M*. Saring melalui penyaring membran 1 µm atau lebih halus dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan dibutil ftalat *P* dalam metanol *P* dengan kadar lebih kurang 1,3 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Bupivakain Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 10,0 ml air, jika perlu sonikasi. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Larutan uji Pipet saksama sejumlah volume injeksi setara dengan 50 mg bupivakain hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda dan campur.

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

dilengkapi dengan detektor 263 nm, kolom 4 mm x 30 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Suntikkan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara bupivakain hidroklorida dan dibutil ftalat tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif perbandingan puncak bupivakain hidroklorida terhadap puncak dibutil ftalat tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif bupivakain hidroklorida dan dibutil ftalat berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2. Hitung persentase bupivakain hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$, dalam volume injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak bupivakain hidroklorida terhadap baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Bupivakain Hidroklorida BPFI dihitung terhadap zat anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar bupivakain hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar dekstrosa Tetapkan sudut putar injeksi menggunakan tabung polarimeter yang sesuai seperti tertera pada *Penetapan Rotasi* <1081>. Hitung persentase (g per 100 ml) dekstrosa, $C_6H_{12}O_6$, dalam injeksi dengan rumus:

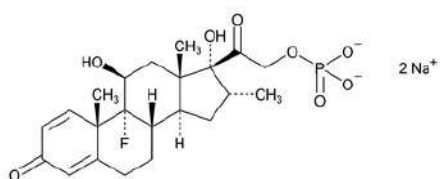
$$\left(\frac{100}{52,9}\right) \times A \times R$$

100 adalah persentase; 52,9 adalah titik tengah dari rentang rotasi jenis untuk dekstrosa anhidrat, dalam derajat; *A* adalah 100 mm dibagi dengan panjang tabung polarimeter, dalam mm; *R* adalah rotasi yang diamati, dalam derajat.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

DEKSAMETASON NATRIUM FOSFAT Dexamethasone Sodium Phosphate



Perubahan

Garam dinatrium 9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-(dihidrogen fosfat) [2392-39-4]

$C_{22}H_{28}FN_2O_8P$

BM 516,40

Deksameton Natrium Fosfat mengandung, $C_{22}H_{28}FN_2O_8P$, tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau agak kuning; tidak berbau atau bau lemah etanol; sangat higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam dioksan; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding Deksameton BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Deksameton Natrium Fosfat BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Higroskopis. Betameton Natrium Fosfat BPFI; Asetonitril Untuk Penetapan Etanol BPFI (2% v/v); Etanol Untuk Penetapan Etanol BPFI (2% v/v).

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Deksameton Sodium Fosfat BPFI. Jika spektrum menunjukkan perbedaan, larutkan zat uji dan baku secara terpisah dengan sejumlah kecil etanol, uapkan dalam tangas air hingga kering dan ulangi pengujian.

B. Sisa pemijaran menunjukkan reaksi Fosfat seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

C. Sisa pemijaran menunjukkan reaksi Natrium seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara +74°msampai +82°, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut. Lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per ml.

pH <1071> Antara 7,5 dan 10,5. Lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

Perubahan

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 10,0%.

Perubahan

Etanol Kandungan C_2H_5OH tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Pipet 5 ml Asetonitril Untuk Penetapan Etanol BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung asetonitril 0,4 mg per ml.

Larutan baku persediaan Pipet 25 ml Etanol Untuk Penetapan Etanol BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung etanol lebih kurang 0,20 mg per ml.

Larutan baku Pipet 10 ml Larutan baku persediaan dan 5,0 ml Larutan baku internal, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5,0 ml Larutan baku internal, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung deksametason natrium fosfat lebih kurang 5,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m dilapisi 3,0 μ m fase diam G43. Gas pembawa adalah *hidrogen P*, dengan perbandingan "split" 2:1 dan kecepatan aliran gas lebih kurang 36 cm per detik. Pertahankan suhu injektor pada 210° dan suhu detektor 280°. Atur suhu kolom sebagai berikut:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (°/menit)	Suhu akhir	Waktu suhu akhir dipertahankan (menit)
50	-	50	5
50	50	200	4

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara etanol dan asetonitril tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif untuk etanol pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 0,4 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase etanol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak etanol terhadap baku internal pada Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar etanol dalam mg per ml Larutan baku; dan C_U adalah kadar

deksametason natrium sulfat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Ion fosfat Tidak lebih dari 1,0% fosfat (PO_4).

Larutan A Larutan amonium molibdat P 50 mg per ml dalam asam sulfat 1 N.

Larutan B Larutkan 350 mg *p*-metilaminofenol sulfat P dalam 50 ml air, tambahkan 20 g natrium bisulfat P, kocok sampai larut, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Larutan baku persediaan Buat larutan kalium fosfat monobasa P kering 1,4 mg per ml setara dengan 0,10 mg per ml ion fosfat (PO_4).

Larutan baku Pipet 5 ml Larutan baku persediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 10 ml air dan 5 ml asam sulfat 2 N. Tambahkan masing-masing 1 ml Larutan A dan Larutan B, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan pada suhu ruang selama 30 menit. Siapkan larutan ini bersamaan dengan Larutan uji.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam campuran 10 ml air dan 5 ml asam sulfat 2 N, jika perlu hangatkan. Tambahkan masing-masing 1 ml Larutan A dan Larutan B, encerkan dengan air sampai tanda dan diamkan pada suhu ruang selama 30 menit.

Prosedur Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji dengan sel 1-cm pada panjang gelombang 730 nm, menggunakan air sebagai blangko: serapan Larutan uji tidak lebih besar dari Larutan baku.

Hilangkan persyaratan

Batas Deksametason bebas Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Buat larutan 7,5 ml trietilamina P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 5,4 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak. Buat campuran metanol P-Larutan A (26:74), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama sejumlah Deksametason Fosfat BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 500 μ g per ml.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah Deksametason Fosfat BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan campuran air dan metanol P (1 : 1) hingga kadar lebih kurang 500 μ g per ml.

Larutan baku Pipet 10,0 ml Larutan baku persediaan 1 dan 1,0 ml Larutan baku persediaan 2 ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda, hingga kadar

Deksametason Fosfat BPFI 50 µg per ml dan kadar *Deksametason BPFI* 0,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Deksametason Fosfat BPFI* dan *Deksametason BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing berturut-turut 50 µg per ml dan 20 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,5 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak deksametason fosfat dan deksametason tidak kurang dari 1,8; efisiensi kolom tidak kurang dari 900 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,6; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak deksametason. Hitung persentase deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak deksametason dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Deksametason BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar *Deksametason* dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar asetat Larutkan 7 g amonium asetat *P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam asetat glasial *P*.

Larutan 1 Buat campuran metanol *P*-air-*Dapar asetat* (7:7:6), saring dan awaudarakan.

Larutan 2 Buat campuran metanol *P*-*Dapar asetat* (7:3), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan 1* dan *Larutan 2* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan 1* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan 1 (%)	Larutan 2 (%)	Eluasi
0	90	10	Kesetimbangan
0 – 3,5	90	10	Isokratik
3,5 – 23,5	90→60	10→40	Gradien linier
23,5–34,5	60→5	40→95	Gradien linier
34,5–59,5	5	95	Isokratik
59,5 – 60	5→90	95→10	Gradien linier

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak utama dan cemaran terdekat tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 15 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Tambahan persyaratan

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

Dapar Buat larutan amonium asetat *P* dalam air kadar 7,0 g per liter.

Larutan A Campur 300 ml *Dapar* dan 350 ml air, atur pH hingga 3,8 dengan penambahan asam asetat 5 *M*, tambahkan 350 ml metanol *P*.

Larutan B Atur pH 300 ml *Dapar* hingga 4,0 dengan penambahan asam asetat 5 *M*, tambahkan 700 ml metanol *P*.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Deksametason Natrium Fosfat BPFI* dan *Betametason Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksameton Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 12,5 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
3,5	90	10
23,5	60	40
34,5	5	95
50	5	95

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara deksameton natrium fosfat dan betametason natrium fosfat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

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

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak deksameton fosfat dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Deksameton Natrium Fosfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar deksameton natrium fosfat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; F adalah faktor respons relatif. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
16 (17) a-homodeksameton natrium fosfat	0,5	1,0	0,2
16 (17) a-homobetametason natrium fosfat	0,6	1,0	0,2

16 (17) a-17 R-homodeksameton natrium fosfat	0,8	1,0	0,2
13 (17) a-homodeksameton natrium fosfat	0,92	1,0	0,2
Betametason natrium fosfat	0,95	1,0	0,2
Deksameton natrium fosfat	1,00	-	-
Deksameton etil ester	1,20	1,0	0,3
Deksameton	1,37	1,2	0,5
Asam fluoroandrostadin karboksilat	1,41	1,0	0,3
Deksameton natrium fosfat diester	2,10	1,0	0,1
Masing-masing cemaran lain yang tidak spesifik	-	1,0	0,10
Total Cemaran	-	-	1,0

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

Perubahan

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

Fase gerak Campur 520 ml air dengan 2 ml *asam fosfat P*. Atur suhu hingga 20°, atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *natrium hidroksida LP*. Campur larutan ini dengan 36 ml *tetrahidrofuran P* dan 364 ml *metanol P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama masing-masing lebih kurang 2 mg *Deksameton Natrium Fosfat BPFI* dan *Deksameton BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan 2 ml *tetrahidrofuran P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksameton Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 7 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak deksameton natrium fosfat dan deksameton tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam

kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Waktu retensi deksametason natrium fosfat dan deksametason berturut-turut adalah 1,0 dan 2,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 3 kali waktu retensi deksametason natrium fosfat dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase deksametason natrium fosfat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Deksametason Natrium Fosfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar deksametason natrium fosfat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET DEKSKLORFENIRAMIN MALEAT Dexchlorpheniramine Maleate Tablet

Tablet Deksklorfeniramin Maleat mengandung deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

Identifikasi

A. Memenuhi syarat uji *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 150 mg deksklorfeniramin maleat dengan 100 ml *asam asetat 1 N* selama 10 menit, saring melalui penyaring kaca masir ke dalam labu yang sesuai. Atur pH filtrat hingga 11 dengan penambahan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) dan ekstraksi larutan enam kali, tiap kali dengan 100 ml *heksana P*, saring setiap ekstrak *heksana* menggunakan penyaring yang sesuai untuk memberikan hasil pemisahan *heksana* dari fase air dengan baik. Pekatkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, dan uapkan hingga hampir kering. Masukkan residu berminyak dengan penambahan empat kali, tiap kali dengan 3 ml *dimetilformamida P*, ke dalam gelas ukur bersumbat kaca dan encerkan dengan

dimetilformamida P hingga 15,0 ml. Campur dan jika perlu sentrifus: rotasi optik menggunakan tabung 100-mm dan dikoreksi melalui penetapan blangko larutan adalah antara +0,24° dan +0,35° (berbeda dari *Klorfeniramin maleat*).

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutan natrium hidroksida P (1 dalam 2).

Larutan baku internal Timbang sejumlah deksbromfeniramin maleat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 90 µg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Deksklorfeniramin Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 12,5 µg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan 10,0 ml air dan 1,0 ml *Larutan baku internal*, campur. Atur pH hingga 11±0,1 dengan penambahan *Larutan A*, tambahkan 3,0 ml *heksana P* untuk kromatografi dan kocok menggunakan alat mekanik selama 3 menit, sentrifus dan gunakan beningan lapisan *heksana*.

Larutan uji Pipet 15 ml alikot ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, campur. Atur pH hingga 11±0,1 dengan penambahan *Larutan A* tambahkan 3,0 ml *heksana P* untuk kromatografi dan kocok menggunakan alat mekanik selama 3 menit, sentrifus dan gunakan beningan lapisan *heksana*.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 1,2% fase *G16* dan 0,5% kalium hidroksida pada penyangga *S1AB*. Gas pembawa helium dipertahankan pada laju alir lebih kurang 60 ml per menit. Suhu kolom, injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada suhu 205°, 250°, dan 250°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Prosedur*: waktu retensi relatif deksklorfeniramin dan deksbromfeniramin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara deksklorfeniramin dan deksbromfeniramin tidak kurang dari 1,9 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung

jumlah deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan menggunakan perbandingan respons puncak.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Penetapan kadar

Pengencer Asam hidroklorida encer P (1 dalam 120).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah **Deksklorfeniramin maleat BPFI**, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan baku Pipet 10,0 ml **Larutan baku persediaan** ke dalam corong pisah. Atur pH hingga 11 dengan penambahan **natrium hidroksida 1 N** dan dinginkan. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 50 ml **heksana P**. Kocok masing-masing bagian selama 2 menit sebelum fase dipisahkan dan campurkan ekstrak heksana dalam corong pisah kedua. Ekstraksi ekstrak heksana dua kali, tiap kali dengan 40 ml **Pengencer**, masukkan ekstrak **Pengencer** ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan **Pengencer** sampai tanda. Saring larutan ke dalam labu Erlemeyer bersumbat kaca. Buang beberapa ml filtrat pertama. Larutan ini mengandung deksklorfeniramin maleat 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 8 mg deksklorfeniramin maleat, masukkan ke dalam corong pisah 250-ml. Campur dengan 50 ml air selama 10 menit. Atur pH hingga 11 dengan penambahan larutan **natrium hidroksida P** (1 dalam 10) dan dinginkan hingga suhu ruang. Ekstraksi campuran dua kali, tiap kali dengan 75 ml **heksana P**, campurkan ekstrak tersebut ke dalam corong pisah kedua. Ekstraksi ekstrak heksana tiga kali, tiap kali dengan 50 ml **Pengencer**, masukkan ekstrak pengencer ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan **Pengencer** sampai tanda. Larutan ini mengandung deksklorfeniramin maleat 40 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan **Larutan baku** dan **Larutan uji** pada panjang gelombang serapan maksimum 264 nm menggunakan sel 1-cm. Gunakan **Pengencer** sebagai blangko. Hitung persentase, deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{A_u}{A_s} \right) \times \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \times 100$$

A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan dari **Larutan uji** dan **Larutan baku**; C_s adalah kadar

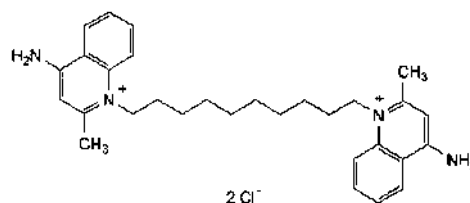
Deksklorfeniramin Maleat BPFI dalam µg per ml **Larutan baku**; C_u adalah kadar deksklorfeniramin maleat dalam µg per ml **Larutan uji** berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

DEKUALINIUM KLORIDA

Dequalinium Chloride



Perubahan

1,1'-(dekan-1,10-diil)bis(4-amino-2-metil kuinolinium)diklorida [522-51-0]

$C_{30}H_{40}Cl_2N_4$

BM 527,6

Dekualinium Klorida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih krem; higroskopis.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol.

Tambahan persyaratan

Baku pembanding **Dekualinium Klorida BPFI**; **Dekualinium Klorida untuk Uji Kinerja BPFI**.

Perubahan

Identifikasi

Lakukan identifikasi **B** dan **E** atau **A**, **C**, **D**, dan **E**

A. Larutkan dan encerkan lebih kurang 10 mg zat dengan air hingga 100 ml. Pipet 10 ml larutan dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Ukur serapan pada panjang gelombang 230–350 nm: serapan maksimum pada panjang gelombang 240 nm dan 326 nm, serta berupa bahu pada 336 nm. Perbandingan serapan $A_{240}/A_{326} = 1,56 : 1,80$; Perbandingan serapan $A_{326}/A_{336} = 1,12 : 1,30$.

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

C. Larutkan 0,2 g zat dalam 90 ml **air bebas karbon dioksida P**, bila perlu dengan pemanasan, dan encerkan hingga 100 ml. Pada 5 ml larutan tambahkan 5 ml larutan **kalium besi(III) sianida P** 5%: terbentuk endapan berwarna kuning.

D. Larutkan 0,2 g zat dalam 90 ml **air bebas karbon dioksida P**, bila perlu dengan pemanasan, dan

encerkan hingga 100 ml. Pada 10 ml larutan tambahkan 1 ml *asam nitrat encer P*, terbentuk endapan putih. Saring dan gunakan filtrat untuk uji identifikasi *E*.

E. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Tambahan persyaratan

Kejernihan larutan <881> Harus jernih dan tidak berwarna. Lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 0,2 g zat dalam 90 ml *air bebas karbon dioksida P*, bila perlu dengan pemanasan dan encerkan dengan pelarut yang sama hingga 100 ml.

Tambahan persyaratan

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Perubahan

Keasaman-kebasaan Larutkan 0,2 g zat dalam 90 ml *air bebas karbon dioksida P*, bila perlu panaskan dan encerkan hingga 100 ml. Ke dalam 5 ml larutan tambahkan 0,1 ml *biru bromotimol LP* sebagai indikator: tidak lebih dari 0,2 ml *asam hidroklorida 0,01 N LV* atau *natrium hidroksida 0,01 N LV* diperlukan untuk mengubah warna larutan.

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak Buat larutan 2 g *natrium heksansulfonat P* dalam 300 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat P*, tambahkan 700 ml *metanol P*.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Dekualinium Klorida untuk Uji Kinerja BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Dekualinium Klorida BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah antara cemaran B dan dekualinium klorida tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 5 kali waktu retensi dekualinium klorida dan ukur semua respons puncak: Cemaran A tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (1%); total cemaran selain cemaran A tidak lebih dari 5 kali puncak utama *Larutan baku B* (10%); abaikan respons puncak kurang dari 0,025 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (0,05%).

Hilangkan persyaratan

Alkaloid lain Larutkan 200 mg zat dalam 20 ml air dan larutan dibagi dua. Tambahkan beberapa tetes *amonium hidroksida 6 N* pada bagian pertama dan beberapa tetes *kalium bikromat LP* pada bagian kedua: tidak terjadi kekeruhan pada kedua larutan.

Hilangkan persyaratan

Amina non kuaterner Tidak lebih dari 1,0%, dihitung sebagai 4-aminokuinaldina, $C_{10}H_{10}N_2$; lakukan penetapan sebagai berikut: Kocok 1 g zat dengan 45 ml air selama 5 menit, tambahkan 5 ml *asam nitrat 2 N*, kocok selama 10 menit, saring melalui kapas penyerap. Pindahkan 20 ml filtrat ke dalam corong pisah, tambahkan 20 ml *natrium hidroksida 1 N*, ekstraksi 2 kali tiap kali menggunakan 50 ml *eter P*, cuci masing-masing ekstrak dengan 5 ml air dan ekstraksi masing larutan eter secara kuantitatif berturut-turut dengan 20 ml, 20 ml, dan 5 ml *asam hidroklorida 1 N*. Kumpulkan ekstrak asam, encerkan dengan *asam hidroklorida 1 N* hingga 50,0 ml, ukur serapan larutan pada panjang gelombang 319 nm dan 326,5 nm. Serapan pada 319 nm tidak lebih kecil dari serapan pada panjang gelombang 326,5 nm. Hitung persentase dekualinium, $C_{10}H_{10}N_2$, dengan rumus:

$$0,387a - 0,306b$$

a adalah serapan jenis pada 319 nm; *b* adalah serapan jenis pada 326,5 nm.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Perubahan

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

Tambahan persyaratan

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 20 mg zat dalam 2 ml *asam sulfat P*: setelah 5 menit warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V4*.

Perubahan

Penetapan kadar [Catatan Untuk menghindari pemanasan berlebih pada media reaksi, aduk sempurna dan segera hentikan titrasi setelah titik akhir.]

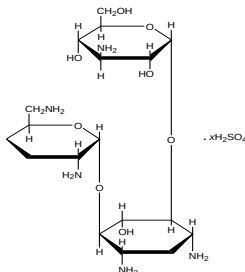
Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 5 ml asam format anhidrat P, tambahkan 50 ml anhidrat asetat P. Titrasi secara potensiometri dengan asam perklorat 0,1 N LV.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 26,38 mg $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIBEKASIN SULFAT

Dibekacin Sulfate



Perubahan

3-Amino-3-deoksi- α -D-glukopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoksi- α -D-eritroheksapiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)]-2-deoksi-D-streptamina sulfat [58580-55-5]
 $C_{18}H_{37}N_5O_8 \cdot xH_2SO_4$

Dibekasin Sulfat adalah garam sulfat dari derivat bekanamisin. Mengandung potensi tidak kurang dari 640 μ g (potensi) dan tidak lebih dari 740 μ g (potensi) dibekasin per mg dihitung dari zat yang telah dikeringkan. Potensi dibekasin sulfat dinyatakan sebagai potensi dibekasin ($C_{18}H_{37}N_5O_8$: 451,52).

Pemerian Serbuk putih hingga putih kekuningan.

Kelarutan Larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol, dalam aseton, dan dalam pelarut organik lain.

Baku pembanding Dibekasin Sulfat BPFI; lakukan pengeringan, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° tidak lebih dari 3 jam.

Perubahan

Identifikasi

A. Lakukan Kromatografi Lapis Tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran amonium hidroksida P-metanol P (1:1)

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Dibekasin Sulfat BPFI, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 20 mg per ml.

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

Penampak bercak Larutan ninhidrin P 0,2% dalam butanol P jenuh air

Prosedur Totolkan masing-masing 5 μ l Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak dan biarkan Fase gerak merambat 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan Penampak bercak, panaskan pada suhu 100° selama 10 menit: R_f dan warna bercak (ungu coklat) dari Larutan uji sesuai Larutan baku.

B. Tambahkan 1 tetes barium klorida LP ke dalam 5 ml larutan zat (1 dalam 50): terbentuk endapan putih.

Hilangkan persyaratan

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 ml per kg yang mengandung 10 mg zat per ml dalam Air untuk Injeksi.

Hilangkan persyaratan

Daya hipotensif <191> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan 3,0 mg zat per ml.

Hilangkan persyaratan

Toksitas abnormal Memenuhi seperti tertera pada Uji Reaktifitas Biologi secara in-vivo <251>; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 mg zat per ml.

Hilangkan persyaratan

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Tambahan persyaratan

Kejernihan larutan Jernih, tidak berwarna hingga kuning pucat; lakukan penetapan menggunakan larutan 0,3 gram zat per ml.

pH <1071> 6,0 sampai 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg zat per ml.

Tambahan persyaratan

Rotasi optik <1081> Antara +96° dan +106°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Lakukan penetapan menggunakan 0,1 gram zat per ml dalam air.

Tambahan persyaratan

Logam berat <371> Metode ITidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan menggunakan 1,0 gram zat dan 2 ml Larutan baku timbal.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; Lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat, pada tekanan tidak melebihi 0,67 kPa, suhu 60° selama 3 jam.

Perubahan

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, menggunakan metode lempeng silinder.

Media Gunakan **MEDIA 2** seperti tertera pada **Media** dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Mikroba uji Gunakan *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Dibekasin Sulfat BPFI* yang telah dikeringkan, setara potensi 20 mg larutkan dan encerkan dengan enceran *dapar fosfat pH 6,0*, (1 dalam 2) hingga 50,0 ml. Larutan disimpan pada suhu antara 5° dan 15° dan dapat digunakan dalam waktu 30 hari.

Larutan baku Pipet sejumlah **Larutan baku persediaan**, encerkan dengan *dapar fosfat 0,1 M pH 8,0* hingga diperoleh potensi 20 µg per ml dan 5 µg per ml berturut-turut sebagai larutan baku kadar tinggi dan kadar rendah [*Catatan Larutan dibuat segar.*]

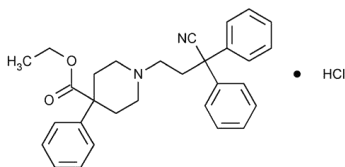
Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara potensi 20 mg dengan air hingga 50,0 ml. Pipet sejumlah larutan, tambahkan *dapar fosfat 0,1 M pH 8,0* hingga diperoleh potensi 20 µg per ml dan 5 µg per ml berturut-turut sebagai larutan baku kadar tinggi dan kadar rendah.

Tambahan persyaratan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIFENOKSILAT HIDROKLORIDA

Diphenoxylate Hydrochloride



Perubahan

Etil-1-(3-siano-3,3-difenilpropil)-4-fenilpiperidin-4-karboksilat hidroklorida [3810-80-8]

$C_{30}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$

BM 489,05

Difenoksilat Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{30}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat **kering**.

Pemerian Serbuk hablur, putih, tidak berbau. Larutan jenuh mempunyai pH lebih kurang 3,3.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam isopropanol; mudah larut dalam kloroform; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol dan dalam aseton; praktis tidak larut dalam eter dan dalam heksana.

Perubahan

Baku pembanding *Difenoksilat Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Difenoksilat BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Difenoksilat Hidroklorida BPFI*.

B. Larutan jenuh menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 220° dan 226°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Hilangkan persyaratan

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *kloroform P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *kloroform P*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P*-*sikloheksana P*-*etanol mutlak P*-*asam format P* (50:40:10:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 17 seperti tertera pada *Cemaran Umum* <481>, kemudian segera amati di bawah cahaya ultraviolet gelombang pendek.

Batas Jumlah intensitas dari semua titik sekunder yang diperoleh dari **Larutan uji** tidak lebih dari 1,0%.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A Atur pH 900 ml air hingga 2,3 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1 liter.

Larutan B Gunakan pelarut *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran antara **Larutan A** dan **Larutan B** seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran asetonitril *P-Larutan A* (50:50).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Difenoksilat Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Difenoksilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,0 mg per ml dan 0,005 mg per ml. Sonikasi selama 2 menit sampai larut.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Difenoksilat Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per ml.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml. Sonikasi selama 2 menit sampai larut.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detector 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
5	75	25
40	15	85

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A difenoksilat dan puncak difenoksilat tidak kurang dari 5,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “*signal to noise*” tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak difenoksilat dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Difenoksilat Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar difenoksilat hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Asam difenoksilat (senyawa sejenis A difenoksilat)	0,8	0,15
Difenoksilat	1,0	-
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

Perubahan

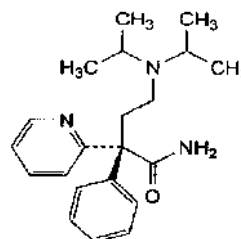
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 40 ml *etanol P*. Tambahkan 5,0 ml *asam hidroklorida 0,01 N*, titrasi dengan *natrium hidroksida etanolat 0,1 N LV* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>. Tentukan titik akhir secara potensiometri dengan membaca volume diantara dua titik infleksi

Tiap ml *natrium hidroksida etanolat 0,1 N* setara dengan 48,91 mg $C_{30}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$

Perubahan

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

DISOPIRAMIDA Disopyramide



dan enansiomor

Perubahan

(2*RS*)-4-[bis(1-metiletil)amino]-2-fenil-2-(piridil-2-il)butanamida [3737-09-5]

$C_{21}H_{29}N_3O$

BM 339,5

Disopiramida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5%, $C_{21}H_{29}N_3O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam metilena klorida; larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Disopiramida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 80° di atas fosfor

pentoksida P pada tekanan tidak kurang dari 5 mmHg selama 2 jam, sebelum digunakan.

Perubahan

Identifikasi

Lakukan identifikasi *B* atau *A* dan *C*.

A. Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *asam sulfat P* 5 g per liter *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan dalam labu tentukur 50-ml encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang antara 240 nm dan 350 nm. Larutan menunjukkan serapan maksimum pada 269 nm dan bahu pada 263 nm. Serapan jenis pada panjang gelombang maksimum adalah 190 hingga 210.

B. Buat larutan 50 g per liter dalam *metilena klorida P*. Teteskan 50 µl larutan pada cakram *kalium bromida P* yang telah dikeringkan pada suhu 60° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah zat menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Disopiramida BPFI*.

Tambahan persyaratan

C. Harga R_f dan ukuran bercak utama *Larutan uji B* sesuai dengan *Larutan baku A* seperti diperoleh pada penetapan *Senyawa sejenis*. Semprot lempeng dengan *kalium iodobismutat encer LP*; Harga R_f , ukuran dan warna bercak utama *Larutan uji B* sesuai dengan *Larutan baku A*.

Tambahan persyaratan

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 10 bpj. Lakukan penetapan dengan menggunakan 2,0 g zat dan 2 ml *Larutan baku timbal* 10 bpj.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan pengeringan pada suhu 80° di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

Perubahan

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

Perubahan

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Fasa gerak Campuran *amonia P*-aseton *P*-sikloheksana *P* (1:30:30).

Penjerap Campuran *silika gel P* GF₂₅₄.

Larutan uji A Timbang saksama lebih kurang 0,20 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji B Pipet 1 ml *Larutan uji A*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 20,0 mg *Disopiramida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku B Pipet 0,5 ml *Larutan uji B*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl larutan di atas pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat sampai 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dalam aliran udara hangat dan amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: bercak lain selain bercak utama *Larutan uji A* tidak boleh lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku B*.

Perubahan

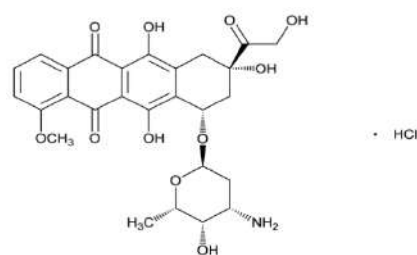
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 130 mg zat, larutkan dalam 30 ml *asam asetat anhidrat P*, tambahkan 0,2 ml larutan *1-naftol-benzein P* 2% dalam *asam asetat anhidrat*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai terjadi perubahan warna dari kuning ke hijau.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan
16,97mg $C_{21}H_{29}N_3O$

Tambahan persyaratan

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

DOKSORUBISIN HIDROKLORIDA Doxorubicin Hydrochloride



Perubahan

(8*S*,10*S*)-10-[(3-Amino-2,3,6-trideoksi- α -*L*-likso-heksopiranosil) oksi]-8-glikoloil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroksi-1-metoksi-5,12-naftasenedion hidroklorida [25316-40-9]

$C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

BM 579,98

Doksorubisin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat, bebas pelarut. [Perhatian Hati-hati jangan terhirup partikel doksorubisin hidroklorida dan hindari pemaparan pada kulit.]

Pemerian Serbuk amorf atau hablur, merah jingga; higroskopis.

Kelarutan Larut dalam air, dalam larutan natrium klorida 0,9%, dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dan dalam pelarut organik lain.

Perubahan

Baku pembanding *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan pada lemari pembeku, terlindung cahaya dan diamkan pada suhu ruang sebelum dibuka. *Aseton BPFI*; *Daunorubisin Hidroklorida BPFI*; *Daunorubisinon BPFI*; *Doksorubisinon BPFI*; *Epirubisin Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

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

Tambahan Persyaratan

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

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B, dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per ml.

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

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat; kecuali jika pada etiket dinyatakan sebagai bentuk amorf, sebagian besar partikel tidak menunjukkan posisi “*birefringence and extinction*”.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Jumlah cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali gunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan melarutkan zat uji dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Dari kromatogram *Larutan uji*, hitung persentase cemaran dengan rumus:

$$100 \times \left(\frac{S}{S + r} \right)$$

S adalah jumlah respons puncak lain selain puncak utama; *r* adalah respons puncak utama.

Tambahan persyaratan

Cemaran Organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada

Kromatografi <931>.[Catatan Larutan mengandung doksorubisin harus terlindung dari cahaya.]

Fase gerak, *Pengencer*, dan *Larutan kesesuaian sistem*. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*, *Doksorubisinon BPFI*, *Daunorubisin Hidroklorida BPFI*, dan *Daunorubisinon BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,002 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara doksorubisin dan epirubisin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase doksorubisinon dalam zat dengan rumus:

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

r_u dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak doksorubisinon dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C_s* adalah kadar *Doksorubisinon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi doksorubisinon dalam mg per mg *Doksorubisinon BPFI*. Hitung persentase daunorubisinon dalam zat dengan rumus:

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

r_u dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak daunorubisinon dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C_s* adalah kadar *Daunorubisinon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi daunorubisinon dalam mg per mg

Daunorubisinon BPFI. Hitung persentase daunorubisin dalam zat dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak daunorubisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar Daunorubisin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; P adalah potensi daunorubisin dalam µg per mg Daunorubisin Hidroklorida BPFI; F adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak doksorubisin dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar Doksorubisin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; P adalah potensi doksorubisin dalam µg per mg Doksorubisin Hidroklorida BPFI; F adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Doksorubisin	1,0	-
Epirubisin	1,05	-
Doksorubisinon	1,08	0,5
Daunorubisin	1,23	0,5
Daunorubisinon	1,35	0,5
Cemaran lain	-	0,5
Total cemaran	-	2,0

Perubahan

Aseton dan Etanol Aseton tidak lebih dari 0,5%; jumlah aseton dan etanol tidak lebih dari 2,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Buat larutan dioksan P dalam air dengan kadar 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Aseton BPFI dan etanol mutlak P , masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar berturut-turut 0,2 mg per ml dan 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 3,0 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 4 mm x 2 m berisi bahan pengisi 8%-10% fase cair *G16* dan 2% kalium hidroksida P pada penyangga *S1A* 100 mesh sampai 120 mesh. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 60°, gunakan helium P sebagai gas pembawa. [Catatan Atur suhu kolom dan laju alir gas pembawa sehingga dioksan P tereluasi dalam waktu lebih kurang 6 menit.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak yang berdekatan tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan puncak etanol tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif perbandingan respons puncak aseton dengan dioksan dan etanol dengan dioksan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%. [Catatan Waktu retensi relatif untuk aseton, etanol dan dioksan berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,5 dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase bobot aseton, (CH_3COCH_3), dan etanol, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_u}{R_s}\right) \times \left(\frac{C_A}{C_D}\right) \times \left(\frac{D_u}{W_u}\right) \times 100$$

R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan puncak analit (aseton atau etanol) terhadap puncak dioksan yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_A adalah kadar aseton atau etanol dalam mg per ml *Larutan baku*; C_D adalah kadar dioksan dalam mg per ml *Larutan baku*; D_u adalah bobot dioksan dalam mg *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; W_u adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

Larutan A Encerkan 1,0 ml asam trifluoroasetat P hingga 1000 ml air. Kadar larutan lebih kurang 0,1%.

Larutan B Buat campuran asetonitril P –metanol P –asam trifluoroasetat P (800:200:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *Larutan A*–*Larutan B* (50:50). [Catatan *Larutan* mengandung doksorubisin harus terlindung cahaya.]

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Doksorubisin Hidroklorida BPFI dan

Epirubisin Hidroklorida BPFI masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 2,1 mm × 10 cm, berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 1,7 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35° dan suhu “autosampler” pada 4°. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
15	25	75
16	25	75
16,1	90	10
18	90	10

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara doksorubisin dan epirubisin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,8 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%. [Catatan Waktu retensi relatif doksorubisin dan epirubisin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,05.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase doksorubisin hidroklorida, $C_{27}H_{29}NO_{11}.HCl$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons doksorubisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Doksorubisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; P adalah potensi doksorubisin dalam µg per mg *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; F adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

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

etiket dinyatakan sebagai bentuk amorf, yang harus disimpan pada lemari pembeku.

Penandaan Jika bentuk amorf, cantumkan pada etiket.

DOKSORUBISIN HIDROKLORIDA UNTUK INJEKSI Doxorubicin Hydrochloride for Injection

Doksorubisin Hidroklorida untuk Injeksi adalah campuran steril doksorubisin hidroklorida dan laktosa. Mengandung doksorubisin hidroklorida, $C_{27}H_{29}NO_{11}.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Perhatian Hati-hati, jangan terhirup partikel doksorubisin hidroklorida dan hindari pemaparan pada kulit.]

Perubahan

Baku pembanding

Doksorubisin Hidroklorida BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan pada lemari pembeku, terlindung cahaya dan diamkan pada suhu ruang sebelum dibuka. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Daunorubisinon BPFI*; *Doksorubisinon BPFI*; *Epirubisin BPFI*.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet zat menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Doksorubisin hidroklorida BPFI* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Larutan Terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,2 unit *Endotoksin FI* per mg doksorubisin hidroklorida. Lakukan penetapan menggunakan larutan *Doksorubisin Hidroklorida untuk Injeksi* dengan kadar 1,1 mg per ml.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji* menggunakan *penyaringan membran*, menggunakan seluruh isi yang secara aseptik dilarutkan dalam 200 ml *Cairan A*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket, menggunakan air sebagai pengencer.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%; larutan uji lakukan seperti untuk bahan higroskopis.

Perubahan

Syarat lain Memenuhi syarat *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Tambahan persyaratan

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. [Catatan Lindungi larutan yang mengandung doksorubisin dari cahaya.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*, *Doksorubisinon BPFI*, dan *Daunorubisinon BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,002 mg per ml.

Larutan uji Tambahkan 5 ml *Pengencer* ke dalam kemasan doksorubisin hidroklorida untuk injeksi, pindahkan isi kemasan ke dalam labu tentukur yang sesuai, bilas kemasan tidak kurang dari tiga kali dengan *Pengencer*, kemudian campur bilasan dalam labu tentukur. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,4 mg per ml berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase doksorubisinon dalam doksorubisin hidroklorida untuk injeksi dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak doksorubisinon dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Doksorubisinon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; P adalah potensi doksorubisinon dalam mg per mg *Doksorubisinon BPFI*. Hitung persentase daunorubisinon dalam doksorubisin hidroklorida untuk injeksi dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak daunorubisinon dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Daunorubisinon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; P adalah potensi daunorubisinon dalam mg per mg *Daunorubisinon BPFI*. Hitung persentase cemaran lain dalam doksorubisin hidroklorida untuk injeksi dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respon puncak doksorubisin dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Doksorubisin hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; P adalah potensi doksorubisin dalam µg per mg *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; F adalah faktor konversi 0,001 mg per µg. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Doksorubisin	1,0	-
Epirubisin	1,05	-
Doksorubisinon	1,08	0,5
Daunorubisinon	1,35	0,5
Masing-masing cemaran lain	-	0,5
Total cemaran	-	2,0

Perubahan

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

Larutan A Pipet 1 ml *asam trifluoroasetat P*, encerkan dengan air sampai 1 liter. Kadar larutan lebih kurang 0,1%.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P–metanol P–asam trifluoroasetat P* (800:200:1).

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

Pengencer Buat campuran *Larutan A–Larutan B* (50:50). [Catatan Lindungi larutan yang mengandung doksorubisin dari cahaya.]

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Doksorubisin Hidroklorida BPFI* dan *Epirubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Tambahkan 5 ml *Pengencer* ke dalam kemasan doksorubisin hidroklorida untuk injeksi, pindahkan isi kemasan dan masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Bilas kemasan tidak kurang dari 3 kali dengan *Pengencer*, kemudian campur bilasan dalam labu tentukur. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm atau detektor “diode array” dengan rentang 190 nm–400 nm untuk *Identifikasi B*. Kolom berukuran 2,1 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35° dan *autosampler* pada 4°. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
15	25	75
16	25	75
16,1	90	10
18	90	10

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara doksorubisin dan epirubisin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,8 dan 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%. [Catatan Waktu retensi relatif doksorubisin dan epirubisin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,05.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase doksorubisin hidroklorida, $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$, dalam doksorubisin hidroklorida untuk injeksi dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak doksorubisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S

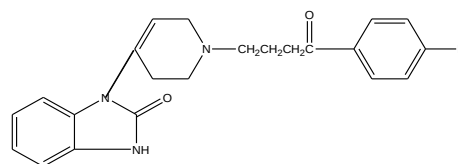
adalah kadar *Doksorubisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi doksorubisin dalam µg per mg *Doksorubisin hidroklorida BPFI*; *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*, kecuali wadah untuk dosis ganda untuk pengambilan tidak lebih dari 100 ml yang dikonstruksikan seperti tertera pada etiket. Simpan vial yang belum direkonstitusi pada suhu ruang terkendali, terlindung cahaya.

DROPERIDOL

Droperidol



1-[1-[3-(p-Fluorobenzoyl)propyl]-1,2,3,6-tetrahydro-4-piridil]-2-benzimidazolinon [548-73-2]

$C_{22}H_{22}FN_3O_2$

BM 379,43

Droperidol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{22}H_{22}FN_3O_2$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan dalam hampa udara pada 70° selama 4 jam.

Pemerian Serbuk hablur atau amorf, putih sampai agak kecoklatan.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding *Droperidol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

A. Serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Droperidol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 15 µg per ml dalam campuran *asam hidroklorida 0,1 N-isopropanol P* (1 dalam 10) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Droperidol BPFI*.

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 147° dan 150°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam.

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

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

Perubahan

4,4'-bis[1,2,3,6-tetrahidro-4-(2-okso-1-benzimidazolinil)-1-piridil] butirofenon Tidak lebih dari 1,5%.

Larutan uji Timbang saksama 30,0 mg zat, larutkan dalam 70 ml *isopropanol P* dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10,0 ml *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan dengan *isopropanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 330 nm, terhadap blangko campuran *asam hidroklorida 0,1 N* dan *isopropanol P* (1 dalam 10), menggunakan sel 1-cm: serapan tidak lebih dari 0,7 (setara dengan batas 1,5%).

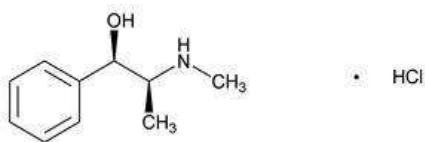
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 240 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*. Tambahkan *p-naftolbenzein LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 37,94 mg $C_{22}H_{22}FN_3O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, berisi nitrogen, di tempat sejuk.

EFEDRIN HIDROKLORIDA Ephedrine Hydrochloride

Perubahaan



(-)-Efedrin hidroklorida [50-98-6]
 $C_{10}H_{15}NO.HCl$

BM 201,69

Efedrin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk atau hablur halus, putih; tidak berbau; terpengaruh oleh cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding *Efedrin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Keasaman-kebasaan Larutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air dan tambahkan 1 tetes *merah metil LP*. Jika larutan berwarna kuning, akan berubah menjadi merah pada penambahan tidak lebih dari 0,10 ml *asam sulfat 0,02 N*. Jika larutan berwarna merah muda, berubah menjadi kuning pada penambahan tidak lebih dari 0,20 ml *natrium hidroksida 0,02 N*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 217° dan 220°.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara -33,0° dan -35,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per ml dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Sulfat Larutkan 50 mg zat dalam 40 ml air, tambahkan 1 ml *asam hidroklorida 3 N* dan 1 ml *barium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan dalam 10 menit.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali dari yang ditetapkan.

Tambahan persyaratan

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

Dapar Larutan ammonium asetat 11,60 gram per liter pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak metanol P-dapar (6:94) Larutan kesesuaian sistem. Timbang saksama sejumlah *Efedrin Hidroklorida BPFI* dan *Pseudoefedrin*

Hidroklorida BPFI larutkan dalam fase gerak masing-masing 0,1 mg per ml.

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah **Efedrin hidroklorida BPFI** larutkan dalam fase gerak hingga kadar 3,8 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah **Efedrin hidroklorida BPFI**, larutkan dalam fase gerak hingga kadar 30 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan dengan fase gerak hingga kadar 7,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 257 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L11 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit.

Lakukan kromatografi terhadap **Larutan kesesuaian sistem**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur**: resolusi, R, antara efedrin dan pseudoefedrin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur**: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan sensitivitas** rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur** “signal to noise” tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \frac{1}{F} \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam **Larutan uji**; r_s adalah respons puncak **Efedrin Hidroklorida BPFI** dalam **Larutan baku**; C_s adalah kadar **Efedrin hidroklorida BPFI** dalam mg per ml **Larutan baku**; C_u adalah kadar efedrin hidroklorida dalam mg per ml **Larutan uji** berdasarkan bobot yang ditimbang; F adalah faktor respons relatif. Lihat **Tabel** sebagai berikut:

Nama senyawa	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Efedrin	1,0	-	-
Pseudoefedrin	1,1	-	-
α-Asetilbenzil alkohol	1,4	2,5	0,2
Cemaran lain yang tidak spesifik	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,5

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu erlenmeyer, tambahkan 50 ml *etanol* P. Tambahkan 5 ml **Asam hidroklorida 0,01 N** Titrasi dengan **Natrium hidroklorida 0,1 N LV**, tetapkan titik akhir secara potensiometri.

Tiap ml **Natrium hidroksida 0,1 N** setara dengan 20,17 mg $C_{10}H_{15}NO.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET EFEDRIN HIDROKLORIDA Ephedrine Hydrochloride Tablets

Tablet **Efedrin Hidroklorida** mengandung **Efedrin Hidroklorida**, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding **Efedrin Hidroklorida BPFI**; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

Tambahan persyaratan

A. Kocok sejumlah tablet yang setara dengan 0,1 g efedrin hidroklorida dengan 20 ml **asam hidroklorida 0,1 N**, saring, cuci filtrat dua kali, masing-masing dengan 20 ml **kloroform P**, buang lapisan kloroform. Basahkan lapisan air dengan **amonia 5 N** dan ekstraksi dua kali, masing-masing dengan 30 ml campuran **kloroform P-etanol P (3:1)**, keringkan ekstrak dengan **natrium sulfat anhidrat P**, saring dan uapkan dengan tekanan 15 mmHg sampai diperoleh volume terkecil. Siapkan cakram **kalium bromida 0,3 g**, teteskan larutan kloroform pada permukaan cakram dan panaskan pada 50° selama 2 menit. Serapan inframerah zat menunjukkan bilangan gelombang yang sama dengan **Efedrin Hidroklorida BPFI**.

B. Pada uji **Senyawa sejenis**, bercak utama kromatogram yang diperoleh dari **Enceran larutan uji I** sesuai dengan **Larutan baku**.

Perubahan

C. Sejumlah serbuk tablet setara dengan 400 mg efedrin hidroklorida digerus dua kali, tiap kali dengan 10 ml **kloroform P**, buang kloroform. Maserasi residu dengan 30 ml **etanol P** hangat selama 20 menit, saring, uapkan filtrat di atas tangas air; keringkan residu pada suhu 80°. Larutkan 10 mg residu dalam 1 ml air, tambahkan 0,1 ml **tembaga(II) sulfat P 10%** dan 1 ml **natrium hidroksida 5 N**: terjadi warna ungu. Tambahkan 1 ml **eter P** dan kocok: lapisan eter

berwarna ungu dan lapisan air berwarna biru.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*.

Tambahan persyaratan

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran silika gel G.

Fase gerak Campuran isopropanol P-amonium hidroksida 13,5 M-kloroform P (80:15:5).

Penampak bercak Ninhidrin LP.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg efedrin hidroklorida, ekstrak dengan 5 ml metanol P, saring.

Enceran larutan uji I Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Enceran larutan uji II Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Efedrin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Enceran larutan uji I*, *Enceran larutan uji II* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara, semprot dengan *Penampak bercak* dan panaskan pada suhu 110° selama 5 menit. Bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji II*. Abaikan bercak dengan warna lebih lemah dari warna lapisan lempeng.

Perubahan

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

Fase gerak Campuran natrium dioktil sulfosuksinat 0,005 M dalam campuran asam asetat glasial P-air-metanol P (1:35:65) saring dan awaudarkan.

Larutan baku Buat larutan *Efedrin Hidroklorida BPFI* 0,1% dalam metanol P 60%.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg efedrin hidroklorida, masukkan dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 30 ml metanol P, kocok selama 10 menit, tambahkan air hingga tanda. Saring melalui penyaring serat kaca yang sesuai, gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi

L1 dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit.

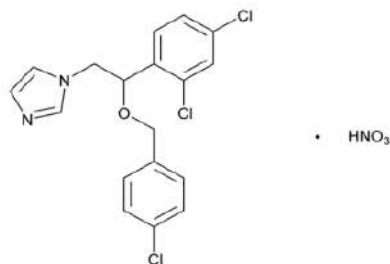
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase efedrin hidroklorida, C₁₀H₁₅NO.HCl, dalam tablet dengan rumus:

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

r_U dan *r_S* berturut turut adalah respons puncak efedrin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C_S* adalah kadar *Efedrin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan *C_U* adalah kadar efedrin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

EKONAZOL NITRAT Econazole Nitrate



Perubahan

(±)-1-[2,4-dikloro-β-[(p-klorobenzil)oksi]fenetil]-imidazol mononitrat [24169-02-6]

C₁₈H₁₅Cl₃N₂O.HNO₃

BM 444,70

Ekonazol Nitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₈H₁₅Cl₃N₂O.HNO₃, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih, agak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam eter; sukar larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; larut dalam metanol.

Perubahan

Baku pembanding *Ekonazol Nitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A* *Ekonazol BPFI*; *Senyawa Sejenis B* *Ekonazol BPFI*; *Senyawa Sejenis C* *Ekonazol BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

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

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

C. Kocok 10 mg zat dengan 5 ml air, dinginkan dalam es hingga terbentuk suspensi, tambahkan 0,4 ml larutan kalium klorida (1 dalam 10), 0,1 ml difenilamin *LP* dan tambahkan 5 ml asam sulfat *P* tetes demi tetes sambil dikocok: terjadi warna biru terang.

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 162° dan 166°, disertai peruraian.

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing sejumlah *Senyawa Sejenis A Ekonazol BPFI*; *Senyawa Sejenis B Ekonazol BPFI*; *Senyawa Sejenis C Ekonazol BPFI* dan *Ekonazol Nitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,02 mg per ml; 0,02 mg per ml; 0,02 mg per ml; dan 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *Senyawa Sejenis C Ekonazol BPFI* dan *ekonazol* tidak kurang dari 3,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk senyawa sejenis *A ekonazol*; senyawa sejenis *B ekonazol*; senyawa sejenis *C ekonazol* dan *ekonazol* tidak lebih dari 3 %;

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis *A ekonazol*; senyawa sejenis *B ekonazol*; atau senyawa sejenis *C ekonazol* dalam zat dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis *A ekonazol*, senyawa sejenis *B ekonazol* atau senyawa

sejenis *C ekonazol* dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis *A ekonazol*, senyawa sejenis *B ekonazol* atau senyawa sejenis *C ekonazol* dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Ekonazol BPFI*; *Senyawa Sejenis B Ekonazol BPFI*; atau *Senyawa Sejenis C Ekonazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar *ekonazol nitrat* dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran tidak spesifik lainnya dalam zat dengan rumus :

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

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ekonazol Nitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar *ekonazol nitrat* dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A ekonazol	0,2	0,375
Senyawa sejenis B ekonazol	0,6	0,375
Senyawa sejenis C ekonazol	0,8	0,375
Ekonazol	1,0	-
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,10
Total cemaran	-	2,0

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1%.

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan amonium asetat *P* 0,77 gram per liter.

Larutan B Campuran *metanol P*-*Larutan A* (20:80).

Larutan C Campuran *asetonitril P*-*metanol P* (60:40).

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

Pengencer Campuran metanol P-air (40:60).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ekonazol Nitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 35°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	60	40
25	10	90
27	10	90
27.1	60	40
30	60	40

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ekonazol nitrat, $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O.HNO_3$, dalam zat dengan rumus:

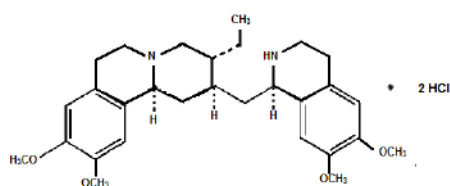
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ekonazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ekonazol Nitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar ekonazol nitrat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

EMETIN HIDROKLORIDA

Emetine Hydrochloride



Perubahan

Emetin dihidroklorida [316-42-7]

$C_{29}H_{40}N_2O_4.2HCl$

BM 553,56

Emetin Hidroklorida adalah garam hidroklorida dari alkaloid yang diperoleh dari *Ipecac* atau dibuat dengan metilasi sefaelin atau secara sintetik. Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5%, $C_{29}H_{40}N_2O_4.2HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau agak kekuningan; tidak berbau; dipengaruhi cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Emetin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Sefaelin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Emetin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per ml zat dalam *asam sulfat 0,5 N* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Emetin Hidroklorida BPFI*.

C. Larutan 50 mg per ml zat menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B, C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Antara 15,0% dan 19,0%.

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

Keasaman Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*; diperlukan tidak lebih dari 0,5 ml agar terjadi warna kuning.

Sefaelin Tidak lebih dari 2%. [Catatan Lakukan pengujian dalam cahaya redup hingga eluasi selesai.] Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-dietilamina *P* (9:1)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefaelin Hidrobromida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 0,23 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 10 mg per ml.

Penampak bercak Larutkan 300 mg *p-nitroanilina P* dalam 25 ml *asam hidroklorida 2 N* dan dinginkan hingga suhu lebih kurang 4°. Tambahkan dengan perlahan-lahan 5 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 25), pertahankan agar suhu tetap lebih kurang 4°. Larutan harus dibuat segar.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara selama 20 menit. Semprot dengan *natrium hidroksida 2,5 N* dan panaskan pada suhu 50° selama 5 menit. Semprot dengan *Penampak bercak*: tiap bercak sefaelin *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih kuat dari bercak *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam 5 ml *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan. Biarkan dingin, tambahkan 10 ml *dioksan P*, 5 ml *raksa(II) asetat LP* dan 3 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perkorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 27,68 mg C₂₉H₄₀N₂O₄.2HCl*

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan pada suhu 25° masih boleh disimpan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI EMETIN HIDROKLORIDA Emetine Hydrochloride Injection

Injeksi Emetin Hidroklorida adalah larutan steril Emetin Hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung emetin hidroklorida anhidrat, C₂₉H₄₀N₂O₄.2HCl, setara dengan emetin hidroklorida tidak kurang dari 84,0% dan tidak lebih dari 94,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Emetin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Sefaelin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

Identifikasi

A. Uapkan 1 ml volume injeksi pada tangas uap hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Emetin Hidroklorida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B, C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,0.

Perubahan

Sefaelin Tidak lebih dari 2%; Bercak Sefaelin dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku* [Catatan Lakukan pengujian dalam cahaya redup hingga eluasi selesai.] Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku, *Penampak bercak* Lakukan seperti tertera pada Sefaelin dalam *Emetin Hidroklorida*.

Larutan uji Uapkan sejumlah volume injeksi pada tangas uap sampai kering dengan dialiri *nitrogen P*. Larutkan sisa dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Sefaelin* dalam *Emetin Hidroklorida*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,4 unit Endotoksin FI per mg emetin hidroklorida.

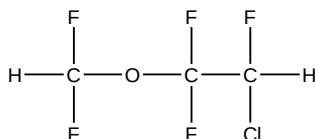
Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 120 mg emetin hidroklorida, masukkan dalam alat pengestraksi yang cocok berisi 20 ml air. Tambahkan *amonium hidroklorida 6 N* hingga larutan bereaksi alkalis kuat dan ekstraksi dengan *eter P* hingga 0,5 ml lapisan air yang sedikit diasamkan dengan *asam hidroklorida P* tidak memberikan endapan dengan penambahan beberapa tetes *kalium raksa(II) iodida LP*. Uapkan kumpulan ekstrak eter di atas tangas uap, biarkan beberapa ml eter yang tersisa menguap secara spontan. Tambahkan pada residu 2 ml *etanol P* netral, 30,0 ml *asam sulfat 0,02 N LV*, hangatkan hati-hati hingga larut, dinginkan, tambahkan *merah metil LP* dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,02 N LV*.

*Tiap ml asam sulfat 0,02 N
setara dengan 5,536 mg C₂₉H₄₀N₂O₄.2HCl*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I.

ENFLURAN Enflurane



(±)-2-Kloro-1,1,2-trifluoroetil difluorometil eter
[13838-16-9]
 $\text{C}_3\text{H}_2\text{ClF}_5\text{O}$ BM 184,49

Enfluran mengandung tidak kurang dari 99,9% dan tidak lebih dari 100,0% $\text{C}_3\text{H}_2\text{ClF}_5\text{O}$.

Pemerian Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna, stabil; bau lemah, tidak mudah terbakar.

Kelarutan Sukar larut dalam air; bercampur dengan pelarut organik, lemak, dan minyak.

Perubahan

Baku pembeding Enfluran BPFI; tidak boleh dikeringkan, setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, terhindar dari paparan panas.

Perubahan

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang ditetaskan dalam lempeng natrium klorida P atau kalium klorida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Enfluran BPFI.

Bobot jenis <981> Tidak kurang dari 1,516 dan tidak lebih dari 1,519.

Hilangkan persyaratan

Jarak destilasi <1011> Metode II Antara 55,5° dan 57,5°, jika perlu gunakan faktor koreksi 0,041° per mm.

Indeks bias <1001> Tidak kurang dari 1,3020 dan tidak lebih dari 1,3038 pada suhu 20°.

Keasaman-kebasaan Kocok 20 ml zat dengan 20 ml air bebas karbon dioksida P selama 3 menit dan biarkan lapisan terpisah: untuk menetralkan lapisan air diperlukan tidak lebih dari 0,10 ml natrium hidroksida 0,010 N atau tidak lebih dari 0,60 ml asam hidroklorida 0,010 N dengan indikator ungu bromokresol LP.

Air <1031> Metode I tidak lebih dari 0,14%

Residu tidak menguap Tidak lebih dari 2 mg; uapkan 10,0 ml zat dalam cawan penguap yang telah ditara pada suhu ruang dan keringkan residu pada suhu 50° selama 2 jam.

Klorida <361> Kocok 25 ml zat dengan 25 ml air selama 5 menit dan biarkan cairan terpisah sempurna. Pisahkan lapisan air, pada lapisan air tambahkan 1 tetes asam nitrat P dan 5 tetes perak nitrat LP: opalesensi yang dihasilkan tidak lebih keruh dari yang dihasilkan oleh larutan yang mengandung 0,35 ml asam hidroklorida 0,020 N.

Ion fluorida Tidak lebih dari 10 µg per ml.

[Catatan Untuk seluruh pengujian gunakan peralatan plastik.]

Dapar Larutkan 110 g natrium klorida P dan 1 g natrium sitrat P dalam 700 ml air dalam labu tentukur 2000-ml. Tambahkan hati-hati 150 g natrium hidroksida P dan kocok hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang, sambil diaduk, tambahkan hati-hati 450 ml asam asetat glasial P pada larutan dingin. Dinginkan, tambahkan 600 ml isopropanol P, encerkan dengan air sampai tanda; pH larutan antara 5,0 dan 5,5.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 221 mg natrium fluorida P yang telah dikeringkan pada suhu 150° selama 4 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 20 ml air, kocok hingga larut. Tambahkan 1,0 ml larutan natrium hidroksida P (1 dalam 2500), encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung 1 mg ion fluorida. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dari bahan plastik.

Larutan baku Buat satu seri pengenceran Larutan baku persediaan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Dapar hingga diperoleh larutan dengan kadar 1 µg per ml, 3 µg per ml, 5 µg per ml, dan 10 µg per ml.

Larutan uji persediaan Kocok sejumlah zat dengan air (1:1) selama 5 menit, biarkan cairan terpisah sempurna. Gunakan lapisan air.

Larutan uji Pipet sejumlah Larutan uji persediaan, encerkan dengan Dapar (1:1).

Prosedur Ukur potensial Larutan baku dan Larutan uji dalam mV seperti tertera pada Titrimetri <711> menggunakan pH meter yang mempunyai kepekaan lebih kurang 0,2 mV dan dilengkapi dengan sistem elektrode ion spesifik fluorida-kalomel berlapis kaca. [Catatan Pada waktu pengukuran, celupkan elektrode ke dalam larutan yang telah dipindahkan ke dalam gelas piala 150 ml berisi pengaduk magnetik berlapis politetrafluoroetilen. Aduk selama 1-2 menit hingga tercapai keseimbangan, rekam potensial. Bilas dan keringkan elektrode setiap pengukuran, hati-hati agar kristal elektrode ion spesifik tidak rusak.] Buat kurva baku logaritma kadar ion fluorida Larutan baku dalam µg per ml terhadap potensial dalam mV. Tentukan kadar ion fluorida dalam µg per ml Larutan uji, berdasarkan hasil pengukuran potensial Larutan uji dan kurva baku.

Perubahan

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

Larutan uji Gunakan enfluran.

Sistem kromatografi Kromatograf gas yang dilengkapi dengan detektor penghantar panas dan kolom baja tahan karat 4 mm x 3 m berisi bahan pengisi 20% fase diam *G4* pada partikel penyangga *S1A 60 mesh-80 mesh*. Pertahankan suhu injektor pada suhu lebih kurang 200° dan suhu kolom diatur secara terprogram dengan kenaikan suhu 6° per menit dari 60° sampai 125°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir 60 ml per menit. Atur suhu kolom seperti *Tabel* di bawah ini:

Tabel

Suhu awal	Kenaikan suhu	Suhu Akhir	Pertahankan suhu akhir selama
(°)	(° per menit)	(°)	(menit)
60	6	125	0

Prosedur Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* (lebih kurang 30 µl) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase enfluran dalam zat dengan rumus:

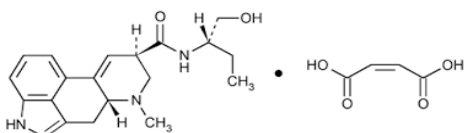
$$\left(\frac{r_i}{r_T} \right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak enfluran dan r_T adalah jumlah semua respons puncak.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan terlindung dari panas berlebih.

ERGOMETRIN MALEAT

Ergonovin Maleat
Ergometrine Maleate



Garam 9,10-Didehidro-N-[(S)-2-hidroksi-1-metiletil]-6-metilergolina-8β-karboksamida maleat (1:1) [129-51-1]

$C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

BM 441,48

Ergometrin Maleat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur halus, putih sampai putih keabu-abuan atau kuning pucat; lama-kelamaan berwarna gelap jika terpapar cahaya; tidak berbau.

Kelarutan Agak larut dalam air; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Perubahan

Baku pembanding *Ergometrin Maleat BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lakukan pengerjaan pada kelembapan tidak lebih dari 25%. **Higroskopis**.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet 20 µg per ml dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ergometrin Maleat BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum 311 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Harga R_f bercak utama berwarna biru dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku* seperti tertera pada pengujian *Alkaloida sejenis*.

Rotasi jenis <1081> Antara +51° dan +56°, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 3 jam.

Perubahan

Alkaloida sejenis Tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Lakukan pengujian segera, terlindung dari cahaya matahari dan sedikit mungkin cahaya buatan.] Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-air (75:25:3). Lakukan penjenjulan selama 30 menit.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Pengencer Campuran *etanol P*-amonium hidroksida *P* (9:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergometrin Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan **Pengencer** hingga kadar 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam **Pengencer** hingga kadar lebih kurang 0,20 mg per ml; 0,10 mg per ml; dan 0,05 mg per ml. Gunakan segera setelah pembuatan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan **Pengencer** hingga kadar 10 mg per ml. Gunakan segera setelah pembuatan.

Penampak bercak Larutkan 1 g *p*-dimetilamino benzaldehida P dalam campuran dingin 50 ml asam hidroklorida P dan 50 ml etanol P.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan baku, semua Enceran larutan baku, dan Larutan uji pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak, biarkan Fase gerak merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan Penampak bercak. Segera keringkan dengan dialiri nitrogen P selama 2 menit. Harga R_f bercak utama Larutan uji sesuai dengan harga R_f Larutan baku. Bandingkan bercak lain selain bercak utama pada Larutan uji, dengan bercak Enceran larutan baku. Bercak dari Enceran larutan baku 0,20 mg per ml; 0,10 mg per ml; dan 0,05 mg per ml setara dengan 2,0%, 1,0%, dan 0,50% cemaran.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Ergometrin Maleat BPFI, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini, encerkan dengan air hingga 100,0 ml.

Prosedur Pipet 5,0 ml masing-masing Larutan baku, Larutan uji, dan air sebagai blangko ke dalam masing-masing Erlennmeyer. Masing-masing tambahkan 10,0 ml *p*-dimetilaminobenzaldehida LP, aduk terus-menerus, diamkan selama 20 menit. Ukur segera serapan Larutan baku dan Larutan uji pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 555 nm. Hitung kadar dalam mg ergometrin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam zat dengan rumus:

$$C \times \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Ergometrin Maleat BPFI dalam µg per ml Larutan baku; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, di tempat sejuk.

TABLET ERGOMETRIN MALEAT Ergometrine Maleate Tablets Ergonovine Maleate Tablets

Tablet Ergometrin Maleat mengandung ergometrin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Ergometrin Maleat BPFI; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lakukan pengerjaan pada kelembapan tidak lebih dari 25%. Higroskopis.

Identifikasi Harga R_f bercak utama warna biru yang diperoleh pada Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti tertera pada uji Alkaloida sejenis.

Disolusi <1231>

Media: 900 ml air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ergonovin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan pengukuran secara spektrofotometri, jika perlu encerkan alikot dengan Media disolusi dan larutan baku Ergometrin Maleat BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang eksitasi 322 nm dan panjang gelombang emisi 428 nm.

Toleransi Dalam 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) ergonovin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Alkaloid sejenis Tidak lebih dari 5,0% [Catatan Lakukan pengujian segera, terlindung dari cahaya matahari langsung dan sedikit mungkin cahaya lampu.] Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Penampak bercak Larutkan secara hati-hati 800 mg *p*-dimetilaminobenzaldehida P dalam campuran etanol P-asam sulfat P (101:11).

Fase gerak Campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (75:25:1).

Penjerap Gunakan silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 25 mg Ergometrin Maleat BPFI, masukkan ke dalam corong pisah, kocok dengan 10 ml air, tambahkan amonium hidroksida 6 N hingga bereaksi basa terhadap kertas lakmus P. Ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 10 ml kloroform P. Uapkan kumpulan ekstrak dengan bantuan aliran gas nitrogen P tanpa pemanasan, hingga kering. Larutkan dan encerkan residu dengan 10,0 ml Fase gerak.

Larutan baku A, B, C dan D Pipet sejumlah volume Larutan baku, encerkan dengan Fase gerak hingga kadar seperti tertera pada Tabel berikut:

Tabel			
Larutan baku	Pengenceran	Kadar (µg RS per ml)	Perbandingan dengan Larutan uji (%)
A	(1 dalam 20)	125	5.0
B	(1 dalam 33)	75	3.0
C	(1 dalam 100)	25	1.0
D	(1 dalam 200)	12.5	0.5

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg ergometrin maleat, masukkan ke dalam corong pisah, kocok dengan 10 ml air, tambahkan amonium hidroksida 6 N hingga bereaksi basa terhadap kertas lakmus P. Ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 10 ml kloroform P. Uapkan kumpulan ekstrak dengan dialiri gas nitrogen P tanpa pemanasan, hingga kering. Larutkan residu dalam 2,0 ml *Fase gerak*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* A, B, C, dan D pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan *Fase gerak* menguap dalam aliran udara dingin. Amati bercak dibawah cahaya ultraviolet. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan tandai bercak utama dan bercak lain berwarna biru. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*: jumlah intensitas bercak lain *Larutan uji* tidak lebih dari 5,0% senyawa sejenis.

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

Dapar fosfat 0,05 M, Fase gerak, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Injeksi Ergometrin Maleat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergometrin Maleat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg ergometrin maleat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit, dinginkan pada suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan sentrifus. Gunakan beningan seperti tertera pada *Prosedur*.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Injeksi Ergometrin Maleat*. Hitung jumlah dalam mg ergometrin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

C adalah kadar *Ergometrin Maleat BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET ERGOTAMIN TARTRAT DAN KOFEIN

Ergotamine Tartrate and Caffeine Tablet

Perubahan

Tablet Ergotamin Tartrat dan Kofein mengandung ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ dan kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini lindungi zat uji, Baku pembanding, dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Perubahan

Baku pembanding *Ergotamin Tartrat BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku, higroskopis. *Kofein BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Ergotaminin BPFI. Teofilin BPFI*.

Perubahan

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

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml larutan 10 g per liter asam tartrat. Gunakan larutan segar d- atau l- asam tartrat P. Jangan gunakan campuran rasemat.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi, dan Kesesuaian sistem lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring membran yang sesuai dan buang filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 60 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, yang tertera pada etiket yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kofein pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kofein BPFI* dalam

mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 900 ml, dan L adalah kadar kofein yang tertera pada etiket dalam mg per tablet. Hitung persentase ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$, yang tertera pada etiket yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times C_s \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak ergotamin pada panjang gelombang 435 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Ergotamin Tartrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 900 ml dan L adalah kadar ergotamin tartrat yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$, dan tidak kurang dari 75% (Q) kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Tambahan persyaratan

Ergotaminin dan cemaran senyawa sejenis ergotamin lainnya Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan ammonium karbonat P 0,93 g per liter, saring melalui penyaring membran yang sesuai. Tambahkan 6,7 ml per liter dietilamina P.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-Dapar (50:60). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran asetonitril P-metanol P (50:50).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ergotamin Tartrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan asetonitril P sebanyak 10% volume labu. Tambahkan *Pengencer* sebanyak 66% volume akhir labu dan jika perlu sonikasi. Biarkan larutan stabil pada suhu ruang dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung 0,4 mg per ml ergotamin tartrat. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam 24 jam.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam 24 jam.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ergotaminin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam 24 jam.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih

kurang 0,2 µg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam 24 jam.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 10 mg ergotamin tartrat, masukkan ke dalam labu yang sesuai. Tambahkan 25,0 ml *Pengencer* ke dalam labu dan jika perlu sonikasi. Biarkan larutan stabil pada suhu ruang. Sentrifugasi, saring beningan melalui penyaring membran yang sesuai dan buang tidak kurang dari 3 ml filtrat pertama. Larutan mengandung 0,4 mg per ml ergotamin tartrat. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam 1 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi $L1$ dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,3 ml per menit dan pertahankan suhu “autosampler” pada 5°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara ergotamin dan ergotaminin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “signal to noise” tidak kurang dari 10. [Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel 1.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 60 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 3,9 kali waktu retensi ergotamin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak ergotamin dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Ergotamin Tartrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar ergotamin tartrat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 1.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Ergotamin	1,0	-
Cemaran lain	1,55	1,5
Ergotaminin	2,85	2,0
Masing-masing cemaran	-	0,5
Total cemaran	-	4,0

Tambahan persyaratan

Teofilin dan cemaran senyawa sejenis kofein lainnya Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Buat larutan *natrium asetat anhidrat P* 1,6 g per liter, atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (95:5). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Kofein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan *Fase gerak* sebanyak 66% volume labu. Sonikasi tidak kurang dari 10 menit dan biarkan larutan stabil pada suhu ruang. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung 0,2 mg per ml kofein.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per ml.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar kofein lebih kurang 0,1 µg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 250 mg kofein, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml dan tambahkan *Fase gerak* sebanyak 66% volume labu. Sonikasi selama tidak kurang dari 45 menit dengan sesekali kocok dan biarkan larutan stabil pada suhu ruang. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung 1 mg per ml kofein.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Saring melalui penyaring membran yang sesuai dan buang filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* selama 3 kali waktu retensi kofein, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kofein dan teofilin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “*signal to noise*” tidak kurang dari 10. [Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel 2.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan

Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak kofein dari *Larutan baku*; *C_s* adalah kadar *Kofein BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar kofein dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada Tabel 2. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 2. Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Kofein	1,0	-	-
Teofilin	1,3	1,2	0,1
1,3,9-Trimetilxantin	1,7	1,2	0,1
Formil 1,3-dimetil-5,6- diaminurasil	2,4	1,9	0,1
Masing-masing cemaran	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	0,4

Perubahan

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

Dapar Campuran *trietilamina P-asam sulfat P-air* (4:0,5:2000). Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam sulfat 1 N* atau *natrium hidroksida 1 N*.

Larutan A Campuran *asetonitril P-Dapar* (15:85).

Larutan B Campuran *asetonitril P-Dapar* (42:58).

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

Pengencer Buat larutan *asam tartrat P* 10 g per liter. Gunakan larutan segar *d-* atau *l-* asam tartrat, jangan gunakan campuran rasemat.

Larutan baku persediaan ergotamin tartrat Timbang saksama sejumlah *Ergotamin Tartrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan *Pengencer* sebanyak 66% volume labu. Sonikasi selama 5 menit dan biarkan larutan stabil pada suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung 0,2 mg per ml ergotamin tartrat.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Kofein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan *Pengencer* sebanyak 66% volume labu. Sonikasi selama 5 menit

dan biarkan larutan stabil pada suhu ruang. Tambahkan *Larutan baku persediaan ergotamin tartrat* secukupnya dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan berturut-turut mengandung 0,01 mg per ml ergotamin tartrat dan 1 mg per ml kofein.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar ergotamin tartrat dan kofein berturut-turut lebih kurang 0,001 mg per ml dan 0,1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ergotaminin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,001 mg per ml.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan *Pengencer* sebanyak 66% volume labu. Kocok secara mekanik selama tidak kurang dari 45 menit untuk membantu melarutkan. Jika perlu longgarkan dan kencangkan penutup beberapa kali selama di kocok untuk mengurangi tekanan. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Gunakan dalam 9 jam.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar ergotamin tartrat dan kofein berturut-turut lebih kurang 0,001 mg per ml dan 0,1 mg per ml. Saring menggunakan penyaring membran yang sesuai dan gunakan filtrat dalam 9 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm (untuk kofein) serangkai dengan detektor fluorometer pada panjang gelombang eksitasi 250 nm dan panjang gelombang emisi 435 nm. Kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
12	0	100
17	0	100
17,5	100	0
25	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara ergotamin dan ergotaminin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk ergotamin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif masing-masing untuk kofein dan ergotamin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Waktu retensi relatif untuk kofein, ergotamin, ergotaminin berturut-turut 1,0; 2,6 dan 2,8.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 60 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung

persentase kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kofein pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Kofein BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar kofein dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ergotamin pada panjang gelombang 435 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Ergotamin Tartrat BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar ergotamin tartrat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya, simpan pada suhu ruang terkendali.

TABLET ERITROMISIN Erythromycin Tablet

Perubahan

Tablet Eritromisin mengandung eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Tablet Eritromisin Salut Enterik memenuhi syarat Tablet Lepas Tunda Eritromisin.]

Baku pembanding Eritromisin BPFI; tidak boleh dikeringakan sebelum digunakan, biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Higroskopis. Simpan dalam lemari pembeku.

Perubahan

Identifikasi Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Identifikasi secara kromatografi lapis tipis <281>.

Fase gerak Campuran metanol P-kloroform P (85:15).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Eritromisin BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar 2,5 mg per ml.

Larutan uji Serbukkan sejumlah tablet, tambahkan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 2,5 mg eritromisin per ml.

Penampak bercak Buat campuran *etanol P-4-metoksi-benzaldehida P-asam sulfat P* (90:5:5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi tanpa lapisan kertas saring yang berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 7 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot lempeng dengan **Penampak bercak**. Panaskan lempeng pada 100° selama 10 menit dan amati kromatogram eritromisin yang tampak sebagai bercak hitam hingga ungu: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *Dapar fosfat 0,05 M pH* 6,8.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, jika perlu encerkan dengan **Media disolusi** hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,28 mg eritromisin per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* (tidak lebih dari 1 ml *metanol* untuk tiap 14 mg *Eritromisin BPFI*) dan encerkan dengan air hingga kadar larutan lebih kurang 0,56 mg per ml. Segera sebelum digunakan, encerkan larutan ini dengan air hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per ml.

Prosedur Masukkan masing-masing 5,0 ml *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan masing-masing 2,0 ml air, biarkan selama 5 menit sambil sesekali digoyang. Tambahkan 15,0 ml *natrium hidroksida 0,25 N*, encerkan dengan **Media disolusi** sampai tanda. Panaskan pada suhu 60° selama 5 menit, biarkan dingin. Lakukan penetapan jumlah, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 236 nm menggunakan larutan blangko yang dibuat dengan cara yang sama kecuali 2,0 ml air diganti dengan 2,0 ml *asam sulfat 0,5 N*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

Penetapan potensi Masukkan tidak kurang dari 4 tablet ke dalam blender berkecepatan tinggi berisi 200 ml *metanol P* dan campur selama 3 menit.

Tambahkan 300 ml *Dapar nomor 3* dan campur selama 3 menit. Lakukan penetapan seperti tertera pada **Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi** <131>, menggunakan sejumlah volume larutan yang diukur saksama, encerkan bertahap dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SALEP ERITROMISIN Erythromycin Ointment

Salep Eritromisin adalah eritromisin dalam dasar salep yang sesuai. Mengandung eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; tidak boleh dikeringakan sebelum digunakan, biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Higroskopis. Simpan dalam lemari pembeku. *Eritromisin B BPFI*; *Eritromisin C BPFI*; *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI*, (*N*-demetileritromisin A), $C_{36}H_{65}NO_{13}$ **BM** 719,91.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah salep setara dengan lebih kurang 5 mg eritromisin ke dalam corong pisah berisi 50 ml *heksana P*. Kocok hingga larut. Ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 20 ml *metanol P*. Kumpulkan ekstrak *metanol* dalam gelas piala dan uapkan sampai kering. Larutkan residu dalam 2 ml *metanol P*. Lakukan seperti tertera pada **Identifikasi** dalam **Tablet Eritromisin**, mulai dengan “*Larutan baku*”.

Tambahan persyaratan

B. Waktu retensi puncak eritromisin A, eritromisin B, dan eritromisin C kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, *Larutan baku eritromisin B*, dan *Larutan baku eritromisin C* seperti diperoleh pada **Penetapan kadar**.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Perubahan

Air <1031> **Metode I** Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml campuran *toluena P-metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam bejana titrasi.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A Buat campuran *asetonitril P*–air (90:10). Saring dan awaudarakan. Simpan dalam wadah terlindung dari udara dengan mengalirkan *helium P*.

Larutan B Ke dalam 1000 ml air yang diawaudarakan, tambahkan 0,5 ml larutan natrium *hidroksida P* (1 dalam 2) menggunakan siring yang sesuai dan jarum yang meminimalkan paparan udara. Awaudarakan dan simpan dalam wadah terlindung dari udara dengan mengalirkan *helium P*.

Larutan C Gunakan air yang diawaudarakan, simpan dalam wadah terlindung dari udara dengan mengalirkan *helium P*.

Pengencer Campuran *metanol P*–air (50:50).

Fase gerak Buat campuran *Larutan A*–*Larutan C* – *Larutan B* (56:37:7) dari masing-masing wadah menggunakan sistem pompa yang sesuai, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,66 mg per ml.

Larutan baku eritromisin B dan eritromisin C Timbang saksama sejumlah *Eritromisin B BPFI* dan *Eritromisin C BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 34 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Masukkan lebih kurang 2 mg *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI* ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 0,4 ml *Larutan baku* dan 6 ml *Larutan baku eritromisin B*, dan *eritromisin C*, campur. Encerkan dengan *Larutan baku eritromisin B* dan *eritromisin C* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 60 mg eritromisin, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml. Tambahkan 50 ml *heksana P*, kocok hingga larut. Ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 20 ml *Pengencer*. Kumpulkan ekstrak dalam labu tentukur 100-ml, encerkan ekstrak dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Gunakan filtrat jernih sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, dengan elektroda kaca karbon yang dilengkapi dengan tiga “*gaskets*” (pelindung), kolom pelindung berukuran 4 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L50* dengan ukuran partikel 8 µm dan kolom berukuran 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L50* dengan ukuran partikel 8 µm. Detektor elektrokimia yang digunakan dengan model amperometrik dengan skala 10 nC, dengan hasil 1 V pada skala penuh, waktu kenaikan 0,6 detik, polaritas positif, potensial $E = 0,9$ V; $t_1 = 400$ ms; $E_2 = 0,9$ V; $t_2 = 100$ ms; $E_3 = -0,9$ V; $t_3 = 100$ ms. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis *N-eritromisin*,

eritromisin C, *eritromisin A*, dan *eritromisin B* berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,5; 1,0; dan 1,6; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis *N-eritromisin* dan *eritromisin C* tidak kurang dari 0,6, antara *eritromisin C* dan *eritromisin A* tidak kurang dari 2,5, dan antara *eritromisin A* dan *eritromisin B* tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%. [Catatan Matikan detektor elektrokimia sebelum menghentikan aliran fase gerak.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku*, *Larutan baku eritromisin B*, dan *eritromisin C* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase eritromisin A dalam salep dengan rumus:

$$0,1 \times \left(\frac{CP}{W} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot salep dalam g yang disiapkan untuk *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak eritromisin A dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam salep dengan rumus:

$$0,0001 \times \left(\frac{CP}{W} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Eritromisin B BPFI* dan *Eritromisin C BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku eritromisin B* dan *eritromisin C*; *P* adalah persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot salep dalam gram *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak eritromisin B dan eritromisin C dari *Larutan uji* dan *Larutan baku eritromisin B* dan *eritromisin C*.

Hitung persentase eritromisin dalam salep dengan menambahkan persentase eritromisin A, eritromisin B, dan eritromisin C yang diperoleh.

Hilangkan persyaratan

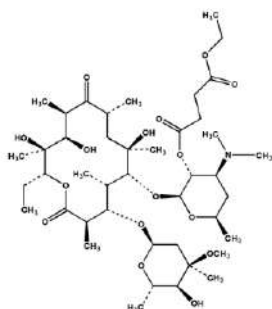
Penetapan potensi Masukkan sejumlah salep yang ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 5 mg eritromisin ke dalam corong pisah yang berisi 50 ml *heksana P*. Kocok hingga larut. Ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 20 ml campuran *metanol P*–air (4:1). Kumpulkan ekstrak ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan *metanol P*–air sampai tanda. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi* <131>

menggunakan sejumlah volume larutan yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat, tertutup rapat, sebaiknya pada suhu ruang terkendali.

ERITROMISIN ETILSUKSINAT Erythromycin Ethylsuccinate



Perubahan

Eritromisin 2'-(etilsuksinat)[1264-62-6]

$C_{43}H_{75}NO_{16}$

BM 862,05

Eritromisin Etilsuksinat terutama terdiri dari ester 2'-etilsuksinat dari eritromisin A, mempunyai jumlah persentase eritromisin A, eritromisin B, dan eritromisin C tidak kurang dari 76,5 %, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau sedikit kuning; tidak berbau atau praktis tidak berbau; praktis tidak berasa.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam polietilenglikol 400.

Perubahan

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Higroskopis. Simpan dalam lemari pembeku. *Eritromisin B BPFI*; *Eritromisin C BPFI*; *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI*, (*N*-demetileritromisin A), $C_{36}H_{65}NO_{13}$ BM 719,91; *Eritromisin Etilsuksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

Perubahan

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan dalam kloroform *P* (1 dalam 100) menggunakan sel

1,0 mm, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Eritromisin Etilsuksinat BPFI*.

Perubahan

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat, kecuali dalam penandaan dinyatakan dalam bentuk amorf.

Hilangkan persyaratan

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi 1% dalam air.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml *metanol P* yang mengandung 10% *imidazol P* sebagai pengganti *metanol P* di dalam bejana titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pemijaran pada suhu $550 \pm 50^\circ$, basahkan sisa pengarangan dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Tambahan persyaratan

Senyawa sejenis Kadar eritromisin A enol eter, eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C, eritromisin N-etilsuksinat adalah tidak lebih dari 3,0%; kadar senyawa sejenis lain selain dari eritromisin A enol eter, eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C, eritromisin N-etilsuksinat adalah tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Gunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku 2* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*. Hitung persentase senyawa sejenis lain yang mempunyai respons terbesar, selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C dan eritromisin A enol eter, dalam zat dengan rumus:

$$50 \times \left(\frac{C_{S2}P}{W} \right) \times \left(\frac{r_i}{r_{S2}} \right)$$

C_{S2} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; *P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak senyawa sejenis selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C, eritromisin A enol eter, atau senyawa sejenis eritromisin N-etilsuksinat pada kromatogram *Larutan uji*; r_{S2} adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Larutan baku 2*. Hitung persentase eritromisin A enol eter dalam zat, dengan rumus:

$$\left(\frac{50}{11} \right) \times \left(\frac{C_{S2}P}{W} \right) \times \left(\frac{r_E}{r_{S2}} \right)$$

C_{S2} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; 11 adalah faktor respons eritromisin A enol eter terhadap eritromisin A; *P* adalah

persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_E adalah respons puncak eritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji*; r_{S2} adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Larutan baku 2*. Hitung persentase eritromisin N-etilsuksinat dalam zat, dengan rumus:

$$\left(\frac{50}{7,4}\right) \times \left(\frac{C_{S2}P}{W}\right) \times \left(\frac{r_N}{r_{S2}}\right)$$

C_{S2} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; 7,4 adalah faktor respons eritromisin N-etilsuksinat terhadap eritromisin A; P adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_N adalah respons puncak eritromisin N-etilsuksinat pada kromatogram *Larutan uji*; r_{S2} adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Larutan baku 2*.

Tambahan persyaratan

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

Pereaksi hidrolisis Buat larutan kalium fosfat dibasa P dalam air (2 dalam 100), atur pH hingga 8,0 dengan penambahan asam fosfat P .

Dapar pH 8,0 Buat larutan kalium fosfat dibasa P dalam air (3,5 dalam 100), atur pH hingga 8,0 dengan penambahan asam fosfat P .

Dapar pH 3,5 Pada 20 ml *Dapar pH 8,0* tambahkan asam fosfat P hingga pH 3,5.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 8,0*-air (50:400), tambahkan 175 ml isobutil alkohol P dan 30 ml asetonitril P . Encerkan dengan air sampai 1000 ml. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Gunakan larutan berikut segera setelah dibuat atau dalam 1 hari jika disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Eritromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 12,5 ml metanol P , kocok hingga larut, encerkan dengan *Pereaksi hidrolisis* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg *Eritromisin B BPFI* dan *Eritromisin C BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25,0 ml metanol P , kocok hingga larut. Tambahkan 2,5 ml *Larutan baku 1*, encerkan dengan *Pereaksi hidrolisis* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Masukkan lebih kurang 2 mg *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI* dalam 20 ml *Larutan baku 2*.

Larutan eritromisin A enol eter Larutkan lebih kurang 10 mg *Eritromisin BPFI* dalam 2 ml metanol P . Tambahkan 10 ml *Dapar pH 3,5* biarkan selama lebih kurang 30 menit. Simpan larutan di

dalam lemari pendingin sebelum digunakan. Jangan gunakan larutan ini setelah 8 jam dibuat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 115 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25,0 ml metanol P , kocok hingga larut. Tambahkan 20 ml *Pereaksi hidrolisis*, biarkan pada suhu ruang selama lebih kurang 12 jam untuk hidrolisis. Encerkan dengan *Pereaksi hidrolisis* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi $L21$ dengan ukuran partikel 1000 Å dan pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 70°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: urutan elusi adalah senyawa sejenis N eritromisin (N-dimetil eritromisin A), eritromisin C, eritromisin A dan eritromisin B; dan resolusi, R , antara puncak senyawa sejenis N eritromisin dan puncak eritromisin C tidak kurang dari 0,8 dan antara puncak senyawa sejenis N eritromisin dan puncak eritromisin A tidak kurang dari 5,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan eritromisin A enol eter*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: atur durasi sehingga waktu retensi relatif puncak eritromisin A enol eter antara 4,3 dan 4,7 waktu retensi eritromisin A. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram sampai terlihat puncak eritromisin A enol eter, jika ada. Ukur respons puncak. Hitung persentase eritromisin A dalam zat dengan rumus:

$$50 \times \left(\frac{C_{S1} \times P}{W}\right) \times \left(\frac{r_U}{r_{S1}}\right)$$

C_{S1} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 1*; P adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_U dan r_{S1} berturut-turut adalah respons puncak eritromisin A dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 1*. Hitung persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam zat dengan rumus:

$$50 \times \left(\frac{C_{S2} \times P}{W}\right) \times \left(\frac{r_U}{r_{S2}}\right)$$

C_{S2} adalah kadar *Eritromisin B BPFI* atau *Eritromisin C BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku 2*; P adalah persentase eritromisin B atau eritromisin C dalam *Eritromisin BPFI*; W adalah bobot zat dalam

mg *Larutan uji*; r_U dan r_{S2} berturut-turut adalah respons puncak eritromisin B dan eritromisin C dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* 2.

Hilangkan persyaratan

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah zat yang ditimbang saksama, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg eritromisin per ml. Encerkan larutan secara kuantitatif menggunakan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh larutan uji dengan kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan persyaratan

Penandaan Eritromisin etilsuksinat bentuk bukan kristal harus dinyatakan dalam penandaan sebagai bentuk amorf. Sediaan yang menggunakan eritromisin etilsuksinat bentuk amorf harus diberi penandaan yang sesuai.

TABLET ERITROMISIN ETILSUKSINAT Erythromycin Ethylsuccinate Tablet

Tablet Eritromisin Etilsuksinat mengandung Eritromisin Etilsuksinat setara dengan eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Higroskopis. Simpan dalam lemari pembeku. *Eritromisin Etilsuksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

Perubahan

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi dalam Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat*.

Larutan uji Serbukkan sejumlah tablet, tambahkan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 2,5 mg eritromisin per ml. Kocok selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus campuran dan gunakan bening yang jernih.

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam hidroklorida 0,01 N.
Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan A Buat larutan *besi(III) klorida P* dengan kadar 25 mg per ml.

Larutan B Tambahkan 325 ml *asam sulfat P* ke dalam 173 ml air dingin secara perlahan dan aduk dengan kecepatan konstan. Tambahkan 2 ml *Larutan A* dan 1 g p-dimetilaminobenzaldehid, aduk hingga larut. Gunakan larutan pada hari pembuatan. Simpan dalam wadah aktinik rendah.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,44 mg per ml, jika perlu sonifikasi hingga larut. Gunakan larutan dalam waktu 5,5 jam.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 μ m atau lebih kecil. Buang 5 ml filtrat pertama.

Prosedur Ke dalam 3 labu Erlenmeyer bersumbat kaca terpisah, tambahkan masing-masing 2,0 ml *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan blangko. Letakkan labu dalam tangas es selama 15 menit. Tambahkan 10,0 ml *Larutan B* ke dalam tiap labu Erlenmeyer dengan rentang waktu tepat 1 menit dan segera pindahkan dari tangas es dan tutup tiap labu. Biarkan pada suhu ruang selama 30 menit. Lakukan penetapan jumlah, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, yang terlarut, dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara berurutan dengan rentang tepat 1 menit menggunakan blangko pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 480 nm. Hitung persentase eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times V \times P \times F \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 900 ml; P adalah potensi *Eritromisin BPFI* dalam μ g per mg; F adalah faktor konversi 0,001 mg per μ g; L adalah kadar eritromisin yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{37}H_{67}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat. [Catatan Tablet kunyah dibebaskan dari persyaratan ini.]

Hilangkan persyaratan

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0% [Hanya untuk tablet kunyah].

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi* <131>, menggunakan tidak kurang dari 4 tablet, lumatkan selama 4 ± 1 menit dalam blender kaca kecepatan tinggi dengan *metanol P* secukupnya yang diukur saksama hingga diperoleh larutan persediaan mengandung eritromisin setara tidak lebih dari 5 mg per ml. Encerkan larutan persediaan ini secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji yang mempunyai kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan pada suhu di bawah 30°

ERITROMISIN STEARAT Erythromycin Stearate

Eritromisin stearat (garam) [643-22-1]
 $C_{37}H_{67}NO_{13} \cdot C_{18}H_{36}O_2$ BM 1018,40

Perubahan

Eritromisin Stearat adalah garam asam stearat dari eritromisin, dengan asam stearat berlebih. Mempunyai persentase eritromisin A, eritromisin B, dan eritromisin C tidak kurang dari 55,0 %, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk atau hablur, putih agak kuning; tidak berbau atau sedikit berbau tanah; dan rasa agak pahit.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam metanol, dan dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Higroskopis. Simpan dalam lemari pembeku. *Eritromisin B BPFI*; *Eritromisin C BPFI*; *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI*, [N-demetil-eritromisin A], $(C_{36}H_{65}NO_{13})$ BM 719,91). *Eritromisin Stearat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Eritromisin Stearat BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Hilangkan persyaratan

pH <1071> Antara 6,0 dan 11,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi 1% dalam air.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml *metanol P* mengandung 10% *imidazol P* sebagai pengganti dalam labu titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Tambahan persyaratan

Senyawa sejenis Kadar pseudoeritromisin A enol eter adalah tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Gunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku 2* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase senyawa sejenis lain yang mempunyai respons terbesar, selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C, eritromisin A enol eter, dan pseudoeritromisin A enol eter dalam zat dengan rumus:

$$30 \times \left(\frac{C_{S2} \times P}{W} \right) \times \left(\frac{r_i}{r_{S2}} \right)$$

C_{S2} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; P adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C, eritromisin A enol eter, dan pseudoeritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji*; r_{S2} adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Larutan baku 2*. Hitung persentase eritromisin A enol eter dalam, dengan rumus:

$$\left(\frac{30}{11} \right) \times \left(\frac{C_{S2} \times P}{W} \right) \times \left(\frac{r_E}{r_{S2}} \right)$$

11 adalah faktor respons eritromisin A enol eter terhadap eritromisin A; C_{S2} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; P adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_E adalah respons puncak eritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji*; r_{S2} adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Larutan baku 2*. Hitung persentase pseudoeritromisin A enol eter dalam zat, dengan rumus:

$$\left(\frac{30}{6,6}\right) \times \left(\frac{C_{s2} \times P}{W}\right) \times \left(\frac{r_p}{r_{s2}}\right)$$

6,6 adalah faktor respons pseudoeritromisin A enol eter terhadap eritromisin A; C_{s2} adalah kadar Eritromisin BPFI dalam mg per ml Larutan baku 2; P adalah persentase eritromisin A dalam Eritromisin BPFI; W adalah bobot zat dalam mg Larutan uji; r_p adalah respons puncak pseudoeritromisin A enol eter pada kromatogram Larutan uji; r_{s2} adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram Larutan baku 2.

Hilangkan persyaratan

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada Penetapan potensi dalam Eritromisin Etilsuksinat.

Tambahan persyaratan

Penetapan kadar Eritromisin B tidak lebih dari 12,0%, eritromisin C tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar pH 8,0 Buat larutan kalium fosfat dibasa P (2 dalam 100), atur pH hingga 8,0 dengan penambahan asam fosfat P.

Dapar pH 9,0 Buat larutan kalium fosfat dibasa P (3,5 dalam 100), atur pH hingga 9,0 dengan penambahan kalium hidroksida LP atau asam fosfat P encer (1 dalam 10).

Dapar pH 3,5 Pipet 20 ml Dapar pH 8,0, atur pH hingga 3,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Campur 50 ml Dapar pH 9,0, 400 ml air, 175 ml butil alkohol tersier P, 30 ml asetonitril P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Gunakan larutan segera, atau dalam waktu 1 hari jika disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 40 mg Eritromisin BPFI, masukkan ke dalam Erlenmeyer, tambahkan 5,0 ml metanol P, goyang sampai larut. Tambahkan 5,0 ml Dapar pH 8,0, campur.

Larutan baku 2 Timbang saksama masing-masing 6 mg Eritromisin BPFI, Eritromisin B BPFI, Eritromisin C BPFI, dan Senyawa Sejenis N Eritromisin, masukkan ke dalam Erlenmeyer 50-ml, tambahkan 15,0 ml Dapar pH 8,0, campur.

Larutan eritromisin A enol eter Larutkan lebih kurang 5 mg Eritromisin BPFI dalam 1 ml metanol P. Tambahkan 5 ml Dapar pH 3,5, campur dan biarkan selama 30 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 165 mg zat, masukkan ke dalam Erlenmeyer 100-ml, tambahkan 15,0 ml metanol P, goyang sampai larut. Tambahkan 15,0 ml Dapar pH 8,0, campur. Biarkan suspensi mengendap, saring sejumlah beningan

melalui penyaring dengan porositas 0,2 µm atau lebih halus. Gunakan filtrat jernih.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L21 dengan ukuran partikel 1000 Å. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 70°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku 2, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: urutan zat terelusi adalah senyawa sejenis N eritromisin, eritromisin C, eritromisin A, eritromisin B; resolusi, R, antara senyawa sejenis N eritromisin dan eritromisin C tidak kurang dari 0,8, antara senyawa sejenis N eritromisin dan eritromisin C tidak kurang dari 5,5; Lakukan kromatografi terhadap Larutan eritromisin A enol eter, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: [Catatan atur waktu kromatografi hingga meliputi waktu retensi puncak eritromisin A enol eter antara 4,3-4,7 kali puncak eritromisin A.] Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku 1, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) Larutan baku 1, Larutan baku 2, dan Larutan uji ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi hingga meliputi waktu retensi puncak eritromisin A enol eter, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase eritromisin A dalam zat dengan rumus :

$$30 \times \left(\frac{C_{s1} \times P}{W}\right) \times \left(\frac{r_U}{r_{s1}}\right)$$

C_{s1} adalah kadar Eritromisin BPFI dalam mg per ml Larutan baku 1; P adalah persentase eritromisin A dalam Eritromisin BPFI; W adalah bobot zat dalam mg Larutan uji; r_s dan r_{s1} berturut-turut adalah respons puncak eritromisin A pada Larutan uji dan Larutan baku 1. Hitung persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam zat dengan rumus :

$$30 \times \left(\frac{C_{s2} \times P}{W}\right) \times \left(\frac{r_U}{r_{s2}}\right)$$

C_{s2} adalah kadar eritromisin B atau eritromisin C dalam mg per ml Larutan baku 2; P adalah persentase eritromisin B atau eritromisin C dalam Eritromisin BPFI; W adalah bobot zat dalam mg Larutan uji; r_U dan r_{s2} berturut-turut adalah respons puncak analit pada Larutan uji dan Larutan baku 2.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ERITROMISIN STEARAT Erythromycin Stearate Tablet

Tablet Eritromisin Stearat mengandung eritromisin stearat setara dengan eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembeding *Eritromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Higroskopis. Simpan dalam lemari pembeku. *Eritromisin Stearat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

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

Fase gerak Campuran metanol *P*-kloroform *P* (85:15)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin stearat BPFI* dan larutan dalam metanol *P* hingga kadar lebih kurang 8 mg per ml.

Larutan uji Pada sejumlah serbuk tablet tambahkan metanol *P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 5 mg per ml. Kocok selama 30 menit; sentrifus campuran dan gunakan beningan sebagai *Larutan uji*.

Penampak bercak 1 Larutan 2',7'-diklorofluoresin *P* dalam metanol *P* (1 dalam 500).

Penampak bercak 2 Campuran etanol dehidrat *P*-*p*-metoksibenzaldehida *P*-asam sulfat *P* (90:5:5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm dan biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang tidak dilapisi kertas, berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 9 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 1* dan amati di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 366 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 2*. Panaskan pada suhu 100° selama 10 menit dan amati kromatogram, eritromisin tampak sebagai bercak ungu hingga hitam: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

Perubahan

Disolusi <1231>

Media: 900 ml *dapar fosfat 0,05 M pH 6,8*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 120 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Eritromisin BPFI*, larutkan dalam

metanol *P* hingga kadar lebih kurang 14 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,56 mg per ml.

Larutan baku Pada hari digunakan, encerkan 25,0 ml *Larutan baku persediaan* dengan air hingga 50,0 ml.

Larutan uji Setelah 120 menit, ambil sejumlah alikot, saring dan jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,28 mg eritromisin per ml.

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml *Larutan baku* ke dalam dua labu tentukur 25-ml, satu labu tentukur digunakan sebagai blangko larutan baku. Dengan cara yang sama, pipet masing-masing 5 ml *Larutan uji* ke dalam dua labu tentukur 25-ml, satu labu tentukur digunakan sebagai blangko larutan uji. Ke dalam labu yang digunakan sebagai blangko, tambahkan 2,0 ml *asam sulfat 0,5 N* dan ke dalam labu yang lain tambahkan 2,0 ml air. Biarkan selama 5 menit sambil sekali-kali digoyang. Ke dalam semua labu tambahkan masing-masing 15,0 ml *natrium hidroksida 0,25 N*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Panaskan labu di dalam tangas air pada suhu $60 \pm 0,5^\circ$ selama 5 menit, dan dinginkan. Lakukan penetapan jumlah, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Blangko* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 236 nm.

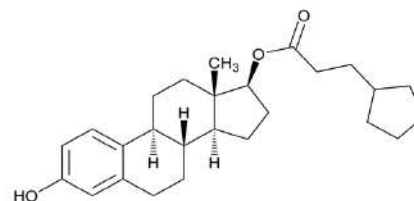
Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) eritromisin $C_{37}H_{67}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan potensi Masukkan tidak kurang dari 4 tablet dalam blender berkecepatan tinggi berisi 200 ml metanol *P* dan campur selama 3 menit. Tambahkan 300 ml *Dapar nomor 3* dan campur selama 3 menit. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah volume larutan yang diukur saksama, encerkan bertahap dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ESTRADIOL SIPIONAT Estradiol Cypionate



Perubahan

Estradiol 17-siklopentanopropionat [313-06-4]

$C_{26}H_{36}O_3$

BM 396,56

Estradiol Sipionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{26}H_{36}O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai praktis putih; tidak berbau atau berbau lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam dioksan; agak sukar larut dalam minyak nabati.

Perubahan

Baku pembanding *Estradiol Sipionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Estradiol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Campuran Estradiol Sipionat Untuk Kesesuaian Sistem BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Estradiol Sipionat BPFI*.

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

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 153° .

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara $+39^\circ$ dan $+44^\circ$; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per ml dalam dioksan *P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

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

Tambahan persyaratan

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

Larutan A, *Larutan B*, *Fase gerak* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Estradiol Sipionat Untuk Kesesuaian Sistem BPFI* dan *Estradiol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 mg per ml dan 2 μ g per ml.

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah *Estradiol Sipionat BPFI*, larutkan dan encerkan

dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 1 mg per ml.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak estradiol sipionat dengan puncak estradiol-9-ene sipionat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “signal to noise” tidak kurang dari 10. [Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel.]

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 25 μ l *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_T adalah total semua respons puncak; *F* adalah faktor respon relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Estradiol	0,22	1,0	0,15
Estradiol-9-ene sipionat	0,93	2,5	0,15
Estradiol sipionat	1,0	-	-
4-Metilestradiol sipionat	1,3	1,0	0,15
Estradiol disipionat ^c	1,9	1,0	0,15
Masing-masing cemaran	-	1,0	0,10

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05% terhadap puncak estradiol sipionat.

Perubahan

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

Larutan A Gunakan *asetonitril P*.

Larutan B Gunakan air.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Estradiol Sipionat Untuk*

Kesesuaian Sistem BPFI, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estradiol Sipionat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L26 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	70	30
25	70	30
30	100	0
40	100	0
41	70	30
50	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak estradiol sipionat dengan puncak estradiol-9-ene sipionat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,10 %. [Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase estradiol sipionat, $C_{26}H_{36}O_3$, dalam zat dengan rumus:

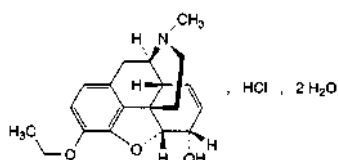
$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Estradiol Sipionat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

ETILMORFIN HIDROKLORIDA

Ethylmorphine Hydrochloride



Perubahan

7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-3-etoksi-17-metilmorfinan-6α-ol hidroklorida dihidrat [125-30-4]

$C_{19}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

BM 385,9

Perubahan

Etilmorfin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{19}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; tidak larut dalam sikloheksana.

Baku pembanding *Etilmorfin Hidroklorida BPFI*.

Perubahan

Identifikasi Lakukan identifikasi *A* dan *D* atau *B*, *C*, dan *D*.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etilmorfin Hidroklorida BPFI*.

B. Masukkan 500 mg zat ke dalam tabung reaksi, tambahkan 6 ml air dan 15 ml natrium hidroksida 0,1 *N*, gores dinding tabung dengan pengaduk kaca, terbentuk endapan hablur putih. Kumpulkan endapan, cuci dengan air, larutkan dalam 20 ml air, panaskan pada suhu 80°, saring dan dinginkan dalam es. Keringkan hablur di dalam hampa udara selama 12 jam. Suhu lebur antara 85° dan 89°.

C. Campur 10 mg zat dengan 1 ml asam sulfat *P* dan 0,05 ml larutan besi(III) klorida heksahidrat *P* 1,3%. Panaskan di atas tangas air: terjadi warna biru, tambahkan 0,05 ml asam nitrat *P*: terjadi warna merah.

D. Larutan 2% menunjukkan reaksi Klorida cara *A* seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Hilangkan persyaratan

pH <1071> Antara 4,3 dan 5,7; lakukan penetapan menggunakan larutan 2%.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2,0% dalam air bebas karbon dioksida *P*.

Tambahan persyaratan

Warna dan Akromisitas <1291> Metode III warna larutan tidak lebih intensif dari Larutan padanan W6; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0% dalam air bebas karbon dioksida *P*.

Tambahan persyaratan

Keasaman-Kebasaan Pada 10 ml larutan zat 2 % dalam air bebas karbon dioksida *P*, tambahkan 0,05 ml larutan merah metil *P* dan 0,2 ml asam hidroklorida 0,02 *N*: larutan menjadi merah. Tambahkan 0,4 ml larutan natrium hidroksida 0,02 *N*: larutan menjadi kuning.

Rotasi jenis <1081> Antara -102° dan -105° ; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2% dalam air bebas karbon dioksida P.

Air <1031> Metode I Antara 8,0% dan 10,0%; lakukan penetapan menggunakan 250 mg zat.

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

Perubahan

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Tambahkan 1,25 g natrium heptansulfonat P pada campuran 12,5 ml asam asetat glasial P dan 5 ml larutan trietilamina P 20% dalam metanol P-air (1:1). Encerkan hingga 1000 ml dengan air.

Fase gerak Campuran *Dapar-metanol P* (55:45). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku A Pipet 1 ml *Larutan uji*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 25,0 ml. Pipet 1 ml larutan ini dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga 20,0 ml.

Larutan baku B Larutkan 12,5 mg Kodein BPFI dalam 5,0 ml *Fase gerak*.

Larutan baku C Pipet 0,5 ml *Larutan baku B* dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga 100,0 ml.

Larutan baku D Pipet 1 ml *Larutan uji*, tambahkan 1 ml *Larutan baku B* dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga 50,0 ml.

Larutan uji Larutkan 50,0 mg zat dalam 20,0 ml *Fase gerak*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4,6 mm $\times$ 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30° . Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku D*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak etilmorfin dengan puncak cemaran C tidak kurang dari 5. Waktu retensi etilmorfin lebih kurang 6,2 menit; waktu retensi relatif cemaran B, C, D, dan A (terhadap etil morfin) berturut-turut 0,7; 0,8; 1,3; dan 2,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku A*, *Larutan baku B*, *Larutan baku C*, *Larutan baku D*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama empat kali waktu retensi etilmorfin, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas
Cemaran A	2,5	Tidak lebih dari respons puncak utama <i>Larutan baku A</i> (0,2%)
Cemaran B	0,7	Tidak lebih dari respons puncak utama <i>Larutan baku A</i> (0,2%)
Cemaran C	0,8	Tidak lebih dari respons puncak utama <i>Larutan baku C</i> (0,5%)
Cemaran D	1,3	Tidak lebih dari respons puncak utama <i>Larutan baku A</i> (0,2%)
Masing-masing cemaran lain	-	Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama <i>Larutan baku A</i> (0,1%)
Total cemaran selain cemaran C	-	Tidak lebih dari 2,5 kali respons puncak utama <i>Larutan baku A</i> (0,5%)

Abaikan respons puncak kurang dari 0,25 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,05%)

Perubahan

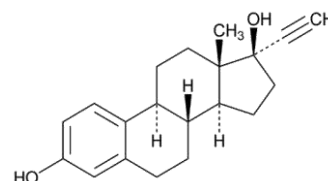
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam campuran 5 ml asam hidroklorida P 0,01 N dan 30 ml etanol P. Titiasi secara potensiometri dengan natrium hidroksida 0,1 N LV. Catat volume titran yang digunakan antara dua titik infleksi.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 34,99 mg $C_{19}H_{24}ClNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

ETINIL ESTRADIOL

Ethinyl Estradiole



Perubahan

19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-ina-3,17-diol [57-63-6]

$C_{20}H_{24}O_2$

BM 296,40

Ethinyl Estradiol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{24}O_2$, dihitung terhadap zat kering

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak nabati, dan dalam larutan alkali hidroksida tertentu.

Perubahan

Baku pembanding *Etinil Estradiol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lakukan penanganan pada tempat kering.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per ml dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Etinil Estradiol BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 281 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 180° dan 186°. Dapat juga berbentuk modifikasi polimorfik, melebur antara 142° dan 146°.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara -28,0° dan -29,5°, lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg per ml zat dalam *piridina P* tidak berwarna, diambil dari wadah yang baru dibuka. Jika perlu lakukan sonikasi.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Tambahan persyaratan

Kesempurnaan melarut Larutkan 100 mg zat dalam 5 ml *etanol P*; larutan jernih dan bebas dari zat padat tidak larut.

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (1:1), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *etilparaben P*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Etinil Estradiol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml *Fase gerak*; 5,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan

Fase gerak sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Pipet 10 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 0,2 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *etilparaben* dan puncak *etinil estradiol* tidak kurang dari 4,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Waktu retensi relatif *etilparaben* dan *etinil estradiol* berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0.]

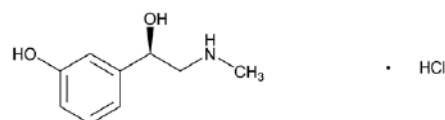
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase *etinil estradiol*, $C_{20}H_{24}O_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *etinil estradiol* dan *etilparaben* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Etinil Estradiol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar *etinil estradiol* dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah bukan logam, tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

FENILEFRIN HIDROKLORIDA Phenylephrine Hydrochloride



(-)-*m*-Hidroksi- α -[(metilamino)metil]benzil alkohol hidroklorida [61-76-7]

$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$

BM 203,67

Perubahan

Fenilefrin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian **Hablur** putih atau praktis putih; tidak berbau; berasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Fenilefrin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Fenilefrin BPFI*; *Senyawa Sejenis D Fenilefrin*; *Senyawa Sejenis E Fenilefrin*; *Norfenilefrin Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

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

B. Larutan zat 10 mg per ml menunjukkan reaksi Klorida seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Tambahan persyaratan

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

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 140° dan 145°.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara -43° dan -47°; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg per ml dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

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

Perubahan

Klorida dan Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,20%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 50 mg zat dalam 25 ml air, kekeruhan larutan tidak lebih kuat dari larutan baku 0,10 ml *asam sulfat 0,020 N*

Hilangkan persyaratan

Keton Larutkan 200 mg zat dalam 1 ml air, tambahkan 2 tetes *natrium nitroferisianida LP*, 1 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 0,6 ml *asam asetat glasial P*; warna larutan yang terjadi tidak lebih tua dari warna larutan pembanding yang mengandung 1 ml *aseton P encer* (1 dalam 2000).

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *n*-butanol *P*-air-asam format *P*.

Penjerap Campuran Silika gel *P* setebal 0,25 mm.

Penampak bercak 1 Larutan jenuh *p*-nitrobenzendiazonium tetrafluoroborat *P*.

Penampak bercak 2 Larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenilefrin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut 500 µg per ml ; 250 µg per ml; 100 µg per ml dan 50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah *fenilefrin hidroklorida*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Enceran Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak n*-butanol *P*-air-asam format *P* (7:2:1) hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara panas. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Semprot lempeng **Penampak bercak 1** kemudian dengan **Penampak bercak 2**. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku* dan *Enceran Larutan baku*. Jumlah intensitas bercak lain *Larutan uji* setara dengan tidak lebih dari 1,0% *senyawa sejenis* dan tidak satupun *cemaran* lebih dari 0,5%.

Tambahan persyaratan

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

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fenilefrin Hidroklorida BPFI*, *Norfenilefrin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Fenilefrin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *fenilefrin hidroklorida* lebih kurang 1,0 mg per ml dan kadar *norfenilefrin hidroklorida* dan *senyawa sejenis C fenilefrin* masing-masing 10 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenilefrin Hidroklorida BPFI*, *Norfenilefrin Hidroklorida BPFI*, *Senyawa Sejenis C Fenilefrin BPFI*, *Senyawa Sejenis D Fenilefrin BPFI*, *Senyawa Sejenis E Fenilefrin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,001 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara norfenilefrin dan fenilefrin tidak kurang dari 1,5 dan antara fenilefrin dan senyawa sejenis C fenilefrin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk norfenilefrin, fenilefrin, senyawa sejenis C fenilefrin, senyawa sejenis D fenilefrin dan senyawa sejenis E fenilefrin tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase norfenilefrin sebagai basa bebas pada zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak norfenilefrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Norfenilefrin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; M_{r1} adalah bobot molekul norfenilefrin sebagai basa bebas (153,18); M_{r2} adalah bobot molekul norfenilefrin sebagai garam hidroklorida (189,64). Hitung persentase senyawa sejenis C fenilefrin sebagai basa bebas dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C fenilefrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis C Fenilefrin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; M_{r1} adalah bobot molekul senyawa sejenis C fenilefrin sebagai basa bebas (165,19); M_{r2} adalah bobot molekul senyawa sejenis C fenilefrin sebagai garam hidroklorida (201,65). Hitung persentase senyawa sejenis D fenilefrin dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis D fenilefrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis D Fenilefrin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*

berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase senyawa sejenis E fenilefrin sebagai basa bebas dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis E fenilefrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis E Fenilefrin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; M_{r1} adalah bobot molekul senyawa sejenis E fenilefrin sebagai basa bebas (255,31); M_{r2} adalah bobot molekul senyawa sejenis E fenilefrin sebagai garam hidroklorida (291,77). Hitung persentase masing-masing cemaran lain pada zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak fenilefrin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenilefrin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Norfenilefrin	0,9	0,10
Fenilefrin	1,0	-
Senyawa sejenis C fenilefrin	1,3	0,1
Senyawa sejenis D fenilefrin	3,8	0,10
Senyawa sejenis E fenilefrin	4,0	0,1
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,2

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

Hilangkan persyaratan

Kandungan klorida Tidak kurang dari 17,0% dan tidak lebih dari 17,7%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 5 ml air. Tambahkan 5 ml *asam asetat glasial P* dan 50 ml *metanol P* kemudian *eosin Y LP*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

Tiap ml *perak nitrat 0,1 N*
setara dengan 3,545 mg klorida

Perubahan

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

Dapar Larutkan 3,25 g garam natrium asam 1-oktansulfonat P ke dalam 1 liter air, atur pH hingga 2,8 dengan penambahan asam fosfat 3 M.

Larutan A Campuran asetonitril P-Dapar (10:90).

Larutan B Campuran asetonitril P-Dapar (90:10).

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Buat campuran Larutan A-Larutan B (80:20).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Fenilefrin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,0 mm × 5,5 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	93	7
3	93	7
13	70	30
14	93	7
16	93	7

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 1,9 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenilefrin hidroklorida, C₉H₁₃NO₂.HCl, dalam zat dengan rumus:

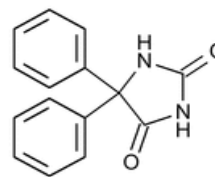
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fenilefrin dari Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Fenilefrin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

FENITOIN

Phenytoin



5,5-Difenilhidantoin [57-41-0]

C₁₅H₁₂N₂O₂

BM 252,27

Fenitoin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₅H₁₂N₂O₂, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 295°.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol panas; sukar larut dalam etanol dingin, dalam kloroform dan dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding Fenitoin BPFI; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. **Senyawa Sejenis A** Fenitoin BPFI; **Senyawa Sejenis B** Fenitoin BPFI; Benzofenon BPFI.

Hilangkan persyaratan

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g zat dalam campuran 5 ml natrium hidroksida 1 N dan 20 ml air: larutan jernih dan tidak lebih tua dari kuning pucat.

Identifikasi

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

Tambahan persyaratan

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

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

Hilangkan persyaratan

Batas benzofenon Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada kromatografi.

Fase gerak dan Larutan uji Buat seperti tertera pada Kemurnian kromatografi.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah benzofenon, larutkan dalam *metanol P*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per ml.

Sistem kromatografi Gunakan sistem yang sama seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* kecuali: suntikkan *Larutan baku* 3 kali dan rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Waktu retensi relatif fenitoin dan benzofenon masing-masing lebih kurang 0,25 dan 1,0. Hitung persentase benzofenon dalam zat uji dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar benzofenon dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar fenitoin dalam µg per ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak benzofenon yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Jumlah cemaran tidak lebih dari 0,9%, tidak termasuk benzofenon.

Fase gerak Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji A*, seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan resolusi Buat larutan benzoin dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml. Larutkan 10 mg *Fenitoin BPFI* dalam 10,0 ml larutan benzoin.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif fenitoin dan benzoin berturut-turut adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0 dan resolusi, *R*, tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar fenitoin dalam µg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dan *r_S* respons puncak fenitoin *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak, Pengencer, dan sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, *Senyawa Sejenis A Fenitoin BPFI*, *Senyawa Sejenis B Fenitoin BPFI*, dan *Benzofenon BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 1 µg per ml; 5 µg per ml; 9 µg per ml; dan 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “*signal to noise*” tidak kurang dari 10 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak fenitoin tidak lebih dari 5,0%. [*Catatan waktu retensi relatif lihat pada Tabel.*]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_S* adalah respons puncak cemaran dari *Larutan baku*; *C_S* adalah kadar cemaran dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; *r_S* adalah respons puncak fenitoin dari *Larutan baku*; *C_S* adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang

ditimbang. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A fenitoin	0,14	0,5
Senyawa sejenis B fenitoin	0,53	0,9
Fenitoin	1,0	-
Benzofenon	2,11	0,1
Benzil	2,23	-
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,9

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P.

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,05 M. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Larutan B Campuran metanol P-asetonitril P (60:40).

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Buat campuran Larutan B-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Fenitoin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	60	40
23	60	40
38	42	58
45	30	70
50	30	70
51	60	40
55	60	40

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenitoin, C₁₅H₁₂N₂O₂, dalam zat dengan rumus:

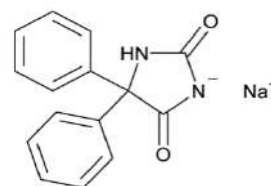
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Fenitoin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FENITOIN NATRIUM

Phenytoin Sodium



5,5-Difenilhidantoin garam natrium [630-93-3]

C₁₅H₁₁N₂NaO₂

BM 274,25

Fenitoin Natrium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₅H₁₁N₂NaO₂, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih; tidak berbau; agak higroskopis; secara bertahap menyerap karbon dioksida dari udara.

Kelarutan Mudah larut dalam air, larutan biasanya agak keruh karena terhidrolisa sebagian dan menyerap karbon dioksida; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Perubahan

Baku pembanding

Fenitoin BPFI; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Senyawa sejenis A Fenitoin BPFI; Senyawa sejenis B Fenitoin BPFI; Fenitoin Natrium BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Larutan A Larutkan lebih kurang 2,7 g asam metoksifenilasetat P dalam 6 ml larutan tetrametilammonium hidroksida P. Tambahkan 20 ml etanol mutlak P.

Larutan B Timbang saksama sejumlah ammonium karbonat P, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 158 mg per ml.

Larutan uji Pijarkan 1 g zat dan dinginkan. Tambahkan 2 ml air ke dalam residu, netralkan larutan dengan asam hidroklorida P. Saring dan encerkan filtrat dengan air hingga volume 4 ml.

Prosedur Pada 0,1 ml Larutan uji tambahkan 1,5 ml Larutan A, dinginkan di dalam air es selama 30 menit: terbentuk endapan kristal putih, voluminous. Pindahkan ke dalam air suhu 20° dan aduk selama 5 menit: endapan tidak menghilang. Tambahkan 1 ml ammonia LP: endapan terlarut sempurna. Tambahkan 1 ml Larutan B: tidak terbentuk endapan.

Tambahan persyaratan

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

Hilangkan persyaratan

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air bebas karbon dioksida P, tambahkan natrium hidroksida 0,1 N hingga diperoleh larutan jernih dan tidak berwarna: diperlukan tidak lebih dari 4,0 ml.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 2,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

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

Tambahan persyaratan

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah benzofenon, Fenitoin BPFI, Senyawa sejenis A Fenitoin BPFI dan Senyawa sejenis B Fenitoin BPFI, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 µg per ml; 1 µg per ml; 9 µg per ml dan 9 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak fenitoin dan benzoin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang masing-masing senyawa tidak lebih dari 5,0%. [Catatan Waktu retensi relatif fenitoin dan benzoin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,3].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase Senyawa sejenis A Fenitoin, Senyawa sejenis B Fenitoin, dan Benzofenon dalam zat dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis A fenitoin, senyawa sejenis B fenitoin atau benzofenon dari Larutan uji; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis A fenitoin, senyawa sejenis B fenitoin atau benzofenon dari Larutan baku; C_S adalah kadar analit yang sesuai dalam µg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar fenitoin natrium dalam µg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; r_S adalah respons puncak fenitoin dari Larutan baku; C_S adalah kadar Fenitoin BPFI dalam µg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar zat dalam µg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang; M_{r1} adalah bobot molekul fenitoin natrium (274,25) dan M_{r2} adalah bobot molekul fenitoin (252,27). Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A fenitoin	0,5	0,5

Senyawa sejenis B		
fenitoin	0,6	0,9
Fenitoin	1,0	-
Benzofenon	2,9	0,1
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,9

Perubahan

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

Dapar Buat larutan *amonium fosfat monobasa* 0,05 M. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (45:35:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI* dan *benzoin*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml dan 0,15 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,05 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fenitoin dan puncak benzoin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. [Catatan waktu retensi relatif untuk fenitoin dan benzoin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,3].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*

berdasarkan bobot yang ditimbang; M_{r1} adalah bobot molekul fenitoin natrium (274,25) dan M_{r2} adalah bobot molekul fenitoin (252,27).

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

SUSPENSI ORAL FENITOIN

Phenytoin Oral Suspension

Suspensi Oral Fenitoin adalah suspensi fenitoin dalam media yang sesuai. Mengandung fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Fenitoin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Fenitoin*; *Senyawa sejenis B Fenitoin*.

Perubahan

Identifikasi

A. Kocok sejumlah volume suspensi oral fenitoin setara dengan lebih kurang 100 mg fenitoin dengan 50 ml campuran *eter P* dan *kloroform P* (1 dalam 2) dalam corong pisah. Uapkan ekstrak sampai kering dan keringkan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah dari 2 mg sampai 4 mg residu yang didispersikan dalam 200 mg *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenitoin BPFI*.

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

Perubahan

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml *Dapar 1*

Alat tipe 2: 35 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah fenitoin terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar 1 Larutan 36,3 g *tris (hidroksimetil) aminometana P* dan 60 g *natrium lauril sulfat P* dalam 6000 ml air, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam hidroklorida P*, awaudarakan.

Dapar 2 Larutkan 2,76 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asetonitril P-Dapar 2* (27:23:50). Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *metanol P* sejumlah 3% volume labu,

encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan mengandung 0,14 mg per ml.

Larutan uji Kocok suspensi dengan baik lebih kurang 100 kali pengocokan. [Catatan Tetapkan bobot jenis suspensi oral dan gunakan dalam perhitungan jumlah dalam mg, fenitoin yang terlarut.] Ambil lebih kurang 5 ml suspensi menggunakan siring 5 ml, kemudian timbang saksama. Turunkan posisi dayung, kosongkan hati-hati tiap siring ke bagian dasar tiap labu disolusi yang berisi *Media disolusi*. Jalankan alat. Timbang kembali tiap siring, hitung jumlah suspensi yang dimasukkan ke dalam tiap labu disolusi. Pada akhir waktu 60 menit, pipet 4 ml alikot dari tiap labu disolusi, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm yang sudah dibasahi dengan *Media disolusi*. [Catatan Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sama dengan *Larutan baku*.]

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk fenitoin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenitoin, C₁₅H₁₂N₂O₂, yang terlarut dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times D \times \left(\frac{d}{W}\right) \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fenitoin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Fenitoin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 900 ml; D adalah faktor pengenceran (jika *Larutan uji* diencerkan); d adalah bobot jenis dalam gram per ml suspensi oral; W adalah bobot dalam gram suspensi oral yang digunakan; L adalah jumlah dalam mg per ml suspensi oral yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) fenitoin, C₁₅H₁₂N₂O₂, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume berpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Tambahan persyaratan

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

Pengencer, *Fase gerak*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, *Senyawa Sejenis A Fenitoin BPFI*, dan *Senyawa Sejenis B Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 µg per ml; 9 µg per ml; dan 9 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah suspensi oral, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “signal to noise” tidak kurang dari 10 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% untuk puncak fenitoin. [Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A fenitoin dan senyawa sejenis B fenitoin, dalam suspensi oral dengan rumus:

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

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran yang sesuai dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar masing-masing cemaran yang sesuai dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar fenitoin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam suspensi oral dengan rumus :

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak fenitoin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar fenitoin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Seyawa sejenis A fenitoin	0,14	0,9
Seyawa sejenis B fenitoin	0,53	0,9

Fenitoin	1,0	-
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,9

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan kalium monobasa fosfat 0,05 M, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Larutan B Campuran metanol P-asetonitril P (60:40).
Pengencer Campuran *Larutan B*-air (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem dalam Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Fenitoin BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar 0,2 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu melarutkan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah volume suspensi setara dengan 20 mg fenitoin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 20 ml metanol P, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu melarutkan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1, dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	60	40
23	60	40
38	42	58
45	30	70
50	30	70
51	60	40
55	60	40

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenitoin, C₁₅H₁₂N₂O₂, dalam suspensi oral dengan rumus:

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

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

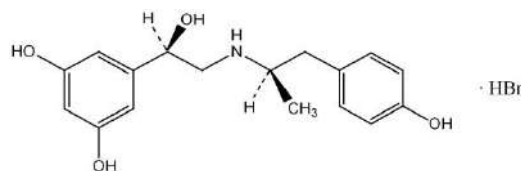
Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan dalam suhu ruang terkendali, terlindung cahaya dan hindari pembekuan.

Penandaan Pada etiket wadah dosis ganda dicantumkan pernyataan bahwa pasien harus menggunakan takaran yang tepat.

FENOTEROL HIDROBROMIDA

Fenoterol Hidrobromide



Perubahan

(1*RS*)-1-(3,5-Dihidroksifenil)-2-[[*(1RS)*-2-(4-hidroksifenil)-1-metiletil]amino]etanol hidrobromida [1944-12-3]

C₁₇H₂₁NO₄·HBr

BM 384,3

Fenoterol Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₁₇H₂₁NO₄·HBr, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol P.

Perubahan

Baku pembanding Fenoterol Hidrobromida BPFI; Fenoterol untuk identifikasi (berisi Cemaran B dan C).

Perubahan

Identifikasi

Lakukan identifikasi B dan E atau A, C, D, dan E.

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,01% dalam asam hidroklorida P 7,3% pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 275 nm dan bahu pada 280 nm. Serapan jenis antara 80 dan 86.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fenoterol Hidrobromida BPFI.

C. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis <281>*.

Fase gerak Campuran amonium hidroksida P-air-metanol bebas aldehida P (1,5:10:90).

Penjerap Campuran silika gel P.

Larutan baku Timbang saksama 10 mg *Fenoterol Hidrobromida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan 10,0 ml etanol P.

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, larutkan dan encerkan dengan 10,0 ml etanol P.

Penampak bercak Gunakan larutan kalium permanganat P 1%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan. Semprot dengan *Penampak bercak*: harga R_f , warna dan ukuran bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

D. Larutkan 10 mg zat dalam 50 ml *dinatrium tetraborat P 2%*. Tambahkan 1 ml *4-aminofenazon P 1%*, 10 ml larutan kalium besi(III) sianida P 0,2%, dan 10 ml metilena klorida P. Kocok dan biarkan memisah: terjadi warna coklat kemerahan pada lapisan bawah.

E. Menunjukkan reaksi *Bromida* cara B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Perubahan

pH <1071> Antara 4,2 dan 5,2; lakukan penetapan menggunakan larutan 4% dalam air bebas karbon dioksida P.

Perubahan

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0% dalam air bebas karbon dioksida P.

Perubahan

Warna dan akromisitas <1291> Metode III Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W7*; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0% dalam air bebas karbon dioksida P.

Logam berat <371> Metode IV Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 4 g zat dan 4 ml *Larutan baku timbal (10 bpj)* sebagai larutan baku.

Perubahan

Besi <331> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan residu *Sisa pemijaran* yang dilarutkan dalam 2,5 ml *asam hidroklorida P 7,3%* dan encerkan dengan air hingga 10 ml.

Hilangkan persyaratan

Fenon Serapan larutan 4% pada 330 nm tidak lebih dari 0,42.

Hilangkan persyaratan

Enansiomer (SR)- dan (RS)-Tidak lebih dari 4 %; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair*

kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *natrium fosfat dibasa 0,067 M*-metanol P-*kalium fosfat monobasa 0,067 M* (105:46:1), atur pH 8,5 dengan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 0,25%.

Larutan baku Timbang saksama *Fenoterol hidrobromida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar 0,25%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, yang dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi L1. Dalam kromatogram *Larutan baku* terdapat puncak enansiomer (SR)- dan (RS)- segera setelah puncak utama. Atur sensitivitas alat hingga tinggi puncak enansiomer (SR)- dan (RS)- tidak kurang dari 10% dari defleksi skala penuh. Ukur tinggi puncak enansiomer (SR)- dan (RS)- dengan membuat garis tegak lurus dari puncak ke garis dasar yang menyinggung lembah diantara dua puncak tersebut. Hitung kadar enansiomer (SR)- dan (RS)- zat uji terhadap enansiomer (SR)- dan (RS)- *Fenoterol Hidrobromida BPFI*. Pengujian memenuhi syarat jika tinggi lembah di antara puncak enansiomer (SR)- dan (RS)- dari puncak utama kurang dari 4% dari defleksi skala penuh dan waktu retensi puncak utama kurang dari 20 menit.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap menggunakan 1,0 g zat.

Perubahan

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

Tambahan persyaratan

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan *Larutan dibuat segar*.]

Fase gerak Larutkan 24 g *dinatrium hidrogen fosfat anhidrat P* dalam 1000 ml air. Campur 69 bagian larutan ini dengan 1 bagian larutan *kalium dihidrogen fosfat P 9 g* per 1000 ml, atur pH hingga 8,5 dengan penambahan *asam fosfat P* dan tambahkan 35 bagian *metanol P*. Saring dan awaudarakan.

Larutan uji Larutkan 24,0 mg zat dalam air hingga 20,0 ml.

Larutan baku A Larutkan 24,0 mg *Fenoterol Hidrobromida BPFI* (berisi cemaran A) dalam 20,0 ml air.

Larutan baku B Larutkan isi vial baku pembanding *Fenoterol untuk identifikasi* (berisi Cemaran B dan Cemaran C) dengan 1 ml air.

Larutan baku C Encerkan 10,0 ml *Larutan uji* dengan air hingga 50,0 ml. Encerkan 1,0 ml larutan ini dengan air hingga 100,0 ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fenoterol dan cemaran A tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak cemaran B dan cemaran C tidak kurang dari 1,5. Waktu retensi relatif cemaran terhadap fenoterol (waktu retensi lebih kurang 7 menit) yang tertera pada *Tabel*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku A*, *Larutan baku B*, dan *Larutan baku C* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 3 kali waktu retensi fenoterol, ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas
Cemaran A	1,3	4,0% dihitung terhadap <i>Larutan baku A</i>
Cemaran B	2,0	Tidak lebih dari respons puncak utama <i>Larutan baku C</i> (0,2%)
Cemaran C	2,2	Tidak lebih dari 1,5 kali respons puncak utama <i>Larutan baku C</i> (0,3%)
Masing-masing cemaran lain	-	Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama <i>Larutan baku C</i> (0,10%)
Total cemaran selain cemaran A	-	Tidak lebih dari 1,5 kali respons puncak utama <i>Larutan baku C</i> (0,3%)

Abaikan respons puncak 0,25 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,05%).

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 50 ml air, tambahkan 5 ml asam nitrat 2 *N*, 25 ml perak nitrat 0,1 *N* LV dan 2 ml amonium besi(III) sulfat LP. Kocok dan titras dengan amonium tiosianat 0,1 *N* LV hingga terjadi warna jingga. Lakukan penetapan blangko. Selisih titran penetapan blangko dan uji adalah jumlah perak nitrat yang digunakan.

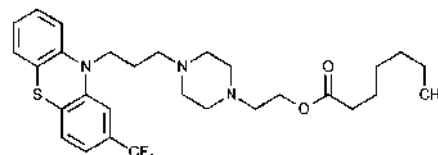
Tiap ml perak nitrat 0,1 *N*
setara dengan 38,43 mg $C_{17}H_{22}BrNO_4$

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

FLUFENAZIN ENANTAT

Fluphenazine Enantate



2-[4-[3-[2-(Trifluorometil) fenotiazin-10-il]

Propel]-1-piperazinil]etil heptanoat [2746-81-8]

$C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$

BM 549,69

Flufenazin Enantat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Pemerian Cairan kental, jernih sampai sedikit keruh, kuning pucat sampai kuning jingga; bau khas; tidak stabil terhadap cahaya kuat, stabil di udara pada suhu ruang.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter.

Baku pembanding *Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, Baku pembanding, dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Perubahan

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 50 mg zat dan lebih kurang 50 mg *Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI* secara terpisah ke dalam tabung sentrifus kecil bersumbat kaca. Perlakukan tiap tabung sebagai berikut: Tambahkan 1,5 ml larutan natrium hidroksida P (1 dalam 250) dan campur. Tambahkan 2 ml karbon disulfida P, kocok kuat selama 2 menit dan sentrifus. Keringkan bagian bawah berupa lapisan bening dengan menyaring melewati 2 g natrium sulfat anhidrat P. Spektrum serapan inframerah zat dalam sel 0,1 mm menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *asam hidroklorida metanolat* (8,5 dalam 1000), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI*; daya serap molar masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm, berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

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

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *etanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *etanol P*.

Fase gerak Buat campuran *etanol P-asam asetat glasial P-air* (3:1:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

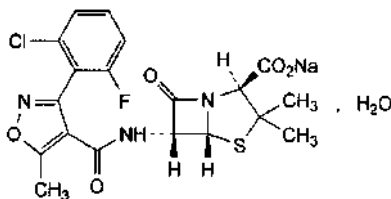
Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, sampai titik akhir hijau-biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 27,49 mg $C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FLUKLOKSASILIN NATRIUM Flucloxacillin Sodium



Perubahan

Natrium (2S,5R,6R)-6-[[[3-(2-kloro-6-fluorofenil)-5-metilisoksazol-4-il]karbonil]amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat monohidrat [1847-24-1]

$C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S \cdot H_2O$

BM 493,9

Flukloksasilin Natrium mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk *hablur*, putih atau hampir putih; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metanol dan larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Flukloksasilin Natrium BPFI*; *Kloksasilin BPFI*; *Dikloksasilin BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

Lakukan identifikasi A dan D atau B, C dan D.

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

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Penjerap Campuran *silika gel P* tersilanisasi.

Larutan amonium asetat Buat larutan *amonium asetat P* 154 g per liter, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fasa gerak Campuran *aseton P-larutan amonium asetat* (3:7).

Larutan uji Larutkan 25 mg zat dalam 5 ml air.

Larutan baku A Larutkan 25 mg *Flukloksasilin Natrium BPFI* dalam 5 ml air.

Larutan baku B Larutkan sejumlah 25 mg masing-masing *Kloksasilin Natrium BPFI*, *Dikloksasilin Natrium BPFI*, dan *Flukloksasilin Natrium BPFI* dalam 5 ml air.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 1 µl *Larutan baku A*, *Larutan baku B*, dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dan paparkan pada *uap iodin P* hingga bercak terlihat: harga R_f , warna dan ukuran bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A*. Kromatogram *Larutan baku B* menunjukkan 3 bercak yang jelas terpisah.

C. Sejumlah 2 mg zat uji dalam tabung reaksi ukuran 150 mm x 15 mm, basahi dengan 0,05 ml air dan tambahkan 2 ml *asam sulfat-formaldehida LP*. Goyang tabung untuk mencampur: terjadi warna kuning kehijauan. Letakkan tabung reaksi pada tangas air selama 1 menit: terjadi warna kuning.

D. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan D seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Tambahan persyaratan

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; serapan pada panjang gelombang 430 nm tidak lebih dari

0,04. Lakukan penetapan menggunakan larutan 10% dalam air bebas karbon dioksida P.

Perubahan

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10% dalam air bebas karbon dioksida P.

Rotasi jenis <1081> Antara +158° dan +168°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

Hilangkan persyaratan

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; jika digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral.

Hilangkan persyaratan

Diklorometana Tidak lebih dari 0,2% b/b; lakukan penetapan secara Kromatografi gas seperti tertera pada Kromatografi <931>, menggunakan larutan dalam air yang mengandung (1) diklorometana 0,020% dan 1,2-dikloroetana 0,020% sebagai larutan baku internal, (2) zat uji 10%, (3) zat uji 10 % dan larutan baku internal 0,020%. Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom kaca 4 mm x 1,5 m berisi bahan penyangga tanah diatome yang tersilanisasi dan dicuci dengan asam, berukuran 100 mesh sampai 120 mesh, disalut dengan polietilen glikol 1000 P 10% dan pertahankan suhu pada 60°. Hitung persentase diklorometana menggunakan bobot 1,325 g per ml pada suhu 20°.

Hilangkan persyaratan

Senyawa penyerap iodium Tidak lebih dari 5,0%, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 125 mg zat dalam dapar fosfat pH 7,0 hingga volume 25 ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 10 ml dapar fosfat pH 4,0 dan 10 ml iodium 0,02 N LV dan titrasi segera dengan natrium tiosulfat 0,01 N LV menggunakan indikator kanji LP yang ditambahkan mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,01 N setara dengan 0,524 mg senyawa penyerap iodium

Tambahan persyaratan

N,N Dimetilanilina <362> Tidak lebih dari 20 bpj.

Tambahan persyaratan

Asam 2-etilheksanoat Tidak lebih dari 0,8%; lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas, seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Larutkan 100 mg 3-asam sikloheksilpropionat dalam 100 ml sikloheksana P.

Larutan baku Larutkan 75 mg asam 2-etilheksanoat dalam Larutan baku internal hingga 50,0 ml. Pipet 1 ml larutan, tambahkan 4,0 ml asam hidroklorida 33% v/v. Kocok kuat selama 1 menit. Biarkan lapisan memisah, jika perlu lakukan sentrifugasi, gunakan lapisan atas.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur, tambahkan 4,0 ml asam hidroklorida 33% v/v. Kocok kuat

dengan 1 ml Larutan baku internal selama 1 menit. Biarkan lapisan memisah, jika perlu lakukan sentrifugasi, gunakan lapisan atas.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 10 meter dilapisi makrogol 20.000 2-nitrotereftalat (G35) setebal 1,0 µm. Gunakan gas helium sebagai gas pembawa dengan laju alir 10 ml per menit. Suhu injektor 200°, suhu detektor 300° dan atur suhu kolom sebagai berikut:

waktu (menit)	suhu (°)	kenaikan suhu (°/menit)	Keterangan
0-2	40	-	isothermal
2-7,3	40 → 200	30	gradien linear
7,3-10,3	200	-	isothermal

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam 2-etilheksanoat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam 2-etilheksanoat terhadap baku internal dari Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar 2-etilheksanoat dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Air <1031> Metode I Antara 3,0% dan 4,5%; lakukan penetapan menggunakan 300 mg zat.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; jika digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 ml per kg bobot kelinci yang mengandung flukloksasilin natrium 20 mg per ml dalam air untuk Injeksi P.

Tambahan persyaratan

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Larutan kalium dihidrogen fosfat P 2,7 g per liter, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan natrium hidroksida P 8,5%.

Fase Gerak Campuran asetonitril P-Dapar (25:75), saring dan awaudarkan.

Larutan uji A Larutkan 50 mg zat dalam Fase gerak dan encerkan dengan Fase gerak hingga 50,0 ml.

Larutan uji B Pipet 5 ml Larutan uji A, encerkan dengan Fase gerak hingga 50,0 ml.

Larutan baku A Larutkan 50,0 mg Flukloksasilin Natrium BPFI dalam 50,0 ml Fase gerak. Encerkan 5,0 ml larutan dengan Fase gerak hingga 50,0 ml.

Larutan baku B Pipet 5 ml Larutan baku A, encerkan dengan Fase gerak hingga 50,0 ml.

Larutan baku C Larutkan 5 mg masing-masing Flukloksasilin Natrium BPFI dan Kloksasilin Natrium BPFI dalam 50,0 ml Fase gerak.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku C seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak kloksasilin (puncak pertama) dengan flukloksasilin (puncak kedua) tidak kurang dari 2,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan uji A, Larutan baku B, dan Larutan baku C ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 6 kali waktu retensi flukloksasilin, ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran A, B, C, D, E tidak lebih besar dari respons puncak utama Larutan baku B (1,0%). Total respons puncak cemaran tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama Larutan baku B (5%). Abaikan respons puncak kurang dari 0,05 kali respons puncak utama Larutan baku B (0,05%).

Perubahan

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

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, dan Larutan uji Lakukan seperti pada Senyawa sejenis.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Senyawa sejenis. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku A seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan uji B dan Larutan baku A ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flukloksasilin natrium, $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji B dan Larutan baku A; C_S adalah kadar Flukloksasilin Natrium BPFI dalam mg per ml Larutan baku A; C_U adalah kadar flukloksasilin natrium dalam mg per ml Larutan uji B berdasarkan bobot yang ditimbang.

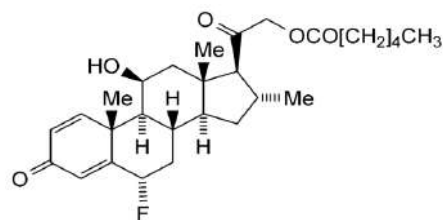
Perubahan

Wadah dan Penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu tidak lebih dari 25°. Jika akan digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral, harus disimpan dalam wadah steril dan disegel.

FLUOKORTOLON HEKSANOAT

Fluokortolon Kaproat

Fluocortolone Hexanoate



6α-

Fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl hexanoate [303-40-2]

$C_{28}H_{39}FO_5$

BM 474,6

Fluokortolon Heksanoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{28}H_{39}FO_5$, dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai putih krem.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam eter; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam aseton dan dalam 1,4-dioksan.

Perubahan

Baku pembanding Fluokortolon Heksanoat BPFI; Fluokortolon Pivalat BPFI.

Perubahan

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fluokortolon Heksanoat BPFI.

Serapan cahaya Perbandingan serapan larutan uji yang tertera dalam Penetapan kadar, pada panjang gelombang serapan maksimum 242 nm terhadap 263 nm adalah antara 2,15 dan 2,35.

Rotasi jenis <1081> Antara +97° dan +103°, lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam 1,4-dioksan P yang dibuat dengan bantuan pemanasan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Hilangkan persyaratan

Steroid asing sejenis Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>. Totolkan secara terpisah pada lempeng silika gel G 3 µl larutan dalam aseton P yang mengandung (1) zat 0,50% dan 1 µl dari masing-masing larutan dalam campuran kloroform P dan metanol P (9:1) yang mengandung (2) Fluokortolon Heksanoat BPFI 1,5% dan (3) Prednison BPFI; Prednisolon Asetat BPFI; Kortison Asetat BPFI; Deoksikorton Asetat BPFI. Masing-masing 0,030%. Masukkan lempeng ke

dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran 1,2-dikloroetana *P*-metanol *P*-air (95:5:0,2) hingga merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit, dinginkan dan semprot dengan *biru tetrazolium alkali LP*. Harga R_f warna dan intensitas bercak utama larutan (1) sesuai dengan larutan (2). Tidak ada bercak lain selain bercak utama dari larutan (1) yang lebih intensif dari bercak yang diperoleh pada larutan (3).

Tambahan persyaratan

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran metanol *P*-air-asetonitril *P* (25:32:50). Saring dan awaudarkan.

Penqencer Campuran air-asetonitril *P* (1:9).

Larutan uji 1 Buat larutan zat 0,04% dalam Penqencer.

Larutan uji 2 Pipet 1 ml Larutan uji 1, ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Penqencer sampai tanda.

Larutan baku Buat larutan yang mengandung masing-masing 0,002% Fluokortolon Pivalat BPFI dan Fluokortolon Heksanoat BPFI dalam Penqencer.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 242 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan uji 2, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: atur sensitivitas sistem sehingga tinggi puncak utama sedikitnya 50% dari skala penuh. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R , antara dua puncak utama tidak kurang dari 6,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan uji 1 dan Larutan uji 2 ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 2 kali waktu retensi fluokortolon heksanoat dan ukur semua respons puncak. Respons puncak sekunder pada kromatogram Larutan uji 1 tidak lebih besar dari respons puncak utama Larutan uji 2 (1%); total respons puncak sekunder pada kromatogram Larutan uji 1 tidak lebih besar dua kali respons puncak utama Larutan uji 2 (2%). Abaikan respons puncak kurang dari 0,025 kali respons puncak utama Larutan uji 2 (0,025%).

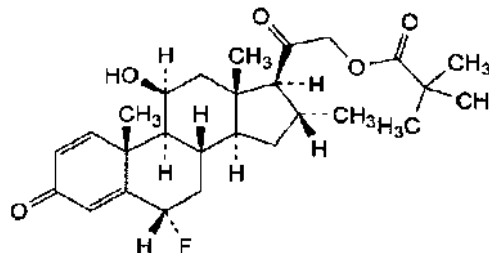
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. Hitung jumlah dalam mg, $C_{28}H_{39}FO_5$, serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm adalah 340.

Wadah dan Penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

FLUOKORTOLON PIVALAT

Fluocortolone Pivalate

Perubahan



6 α -Fluoro-11 β -hidroksi-16 α -metil-3,20-dioksopregna-1,4-diena-21-il 2,2-dimetilpropanoat [29205-06-9]

$C_{27}H_{37}FO_5$

BM 460,6

Fluokortolon pivalat mengandung, $C_{27}H_{37}FO_5$, tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; mudah larut dalam metilena klorida dan dalam dioksan.

Perubahan

Baku pembanding Fluokortolon Pivalat BPFI; Noretisteron BPFI; Prednisolon Heksanoat BPFI; Senyawa Sejenis A Fluokortolon; Senyawa Sejenis B Fluokortolon; Senyawa Sejenis C Fluokortolon; Senyawa Sejenis D Fluokortolon.

Perubahan

Identifikasi

Lakukan identifikasi A dan B atau B, C dan D.

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

B. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Penjerap Gunakan silika gel F₂₅₄.

Fase gerak Campuran air-metanol *P*-eter *P*-metilena klorida *P* (1,2:8:15:77). (Tambahkan campuran air dan metanol *P*, ke dalam campuran eter *P* dan metilena klorida *P*).

Penqencer Campuran metilena klorida *P* dan metanol *P* (9:1).

Larutan baku A Larutkan 20 mg Fluokortolon Pivalat BPFI dalam 20 ml Penqencer.

Larutan baku B Larutkan 10 mg Noretisteron BPFI dalam 10 ml Larutan baku A.

Larutan uji Larutkan 10 mg zat dalam 10 ml Penqencer.

Penampak bercak Buat larutan asam sulfat *P* dalam etanol *P* secara hati-hati dengan mencampurkan 20 ml asam sulfat *P* dalam 60 ml etanol *P*, dinginkan dan encerkan dengan etanol *P* hingga 100 ml. Buat segar.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan baku A, Larutan baku B, dan Larutan uji pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak,

biarkan *Fase gerak* merambat lebih dari 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: ukuran dan harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku A*. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu 120° selama 10 menit hingga bercak terlihat, dinginkan, amati di bawah cahaya tampak dan ultraviolet 365 nm: ukuran dan harga R_f warna bercak dan warna fluoresensi bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku A*.

Kesesuaian sistem Pada kromatogram *Larutan baku B* terdapat dua bercak yang terpisah sempurna.

C. Pada 1 mg zat, tambahkan 2 ml campuran *asam sulfat P* dan *asam asetat glasial P* (3:2) dan panaskan di atas tangas air selama 1 menit: terjadi warna merah. Tambahkan 5 ml air: warna menjadi merah lembayung.

D. Campurkan lebih kurang 5 mg zat dengan 45 mg *magnesium oksida P*, pijarkan dalam krus sampai warna residu menjadi hampir putih (biasanya kurang dari 5 menit). Dinginkan dan tambahkan 1 ml air, 0,05 ml *fenoltalain LP*, dan lebih kurang 1 ml *asam hidroklorida P* 7,3%, untuk membuat larutan menjadi tidak berwarna. Saring dan tambahkan ke dalam filtrat campuran 0,1 ml *alizarin natrium sulfonat LP* dan 0,1 ml larutan *zirkonil nitrat P* 0,1% dalam campuran 40 ml air dan 60 ml *asam klorida P*.

E. *LP* yang dibuat segar. Campur dan diamkan selama 5 menit. Bandingkan warna *Larutan uji* dengan blangko yang disiapkan dengan cara yang sama. *Larutan uji* berwarna kuning dan blangko berwarna merah.

Hilangkan persyaratan

Titik lebur <1021> *Metode I* Lebih kurang 187°.

Hilangkan persyaratan

Serapan cahaya Perbandingan serapan larutan yang dibuat dengan cara seperti tertera pada *Penetapan kadar* pada panjang gelombang serapan maksimum 242 nm terhadap 263 nm adalah antara 2,15 sampai 2,35.

Rotasi optik <1081> Antara +100 dan +105, lakukan penetapan menggunakan larutan 1% zat kering dalam *1,4-dioksan P*.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Perubahan

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

Hilangkan persyaratan

Steroid asing sejenis Lakukan seperti tertera pada *Fluokortolon Heksanoat*, menggunakan 1 µl larutan

1,5% dalam pelarut campuran *kloroform P-metanol P* (9:1).

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak Campuran *metanol P-asetonitril P*- air (25:30:32).

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku A Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama masing-masing 2 mg *Fluokortolon Pivalat BPFI* dan *Prednisolon Heksanoat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 243 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fluokortolon pivalat dan prednisolon heksanoat tidak kurang dari 5,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku A* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu eluasi fluokortolon pivalat dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku A* (1%); total cemaran tidak lebih dari dua kali respons puncak utama *Larutan baku A* (2%); abaikan respons puncak 0,025 kali dari luas puncak utama dari *Larutan baku A* (0,025%).

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. Hitung persentase fluokortolon pivalat, $C_{27}H_{37}FO_5$, dalam zat; serapan jenis adalah 350.

Penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

TABLET FLUOKSETIN **Fluoxetine Tablet**

Perubahan

Tablet Fluoksetin mengandung Fluoksetin Hidroklorida, setara dengan fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$,

tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPFI*.

Identifikasi

A. Masukkan 1 tablet ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 10 ml *kloroform P* dan saring. Bilas wadah dengan 5 ml *kloroform P* dan saring, uapkan kumpulan filtrat dalam lemari asam dengan bantuan aliran udara dan pemanasan pada suhu rendah sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*.

Tambahan persyaratan

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

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 15 menit

Lakukan penetapan jumlah fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, yang terlarut dengan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A, *Fase gerak* dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Buat larutan *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan 20 ml alikot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm x 7,5 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3,5 μm . Pertahankan suhu kolom pada 38°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fluoksetin dan puncak 4-trifluorometilfenol tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk puncak fluoksetin tidak lebih dari 1,7; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar *fluoksetin* dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; M_{r1} adalah bobot molekul fluoksetin 309,33; M_{r2} adalah bobot molekul fluoksetin hidroklorida 345,79.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

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

Larutan A Larutkan 6,5 g *natrium 1-oktansulfonat P* dalam 1000 ml air, tambahkan 2,9 ml *asam fosfat P* dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 N*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-asetonitril P* (57:43), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan identifikasi kemurnian Timbang saksama 22 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *asam sulfat 1 N* sampai tanda. Panaskan pada suhu lebih kurang 85° selama 3 jam dan dinginkan sampai suhu ruang. Kadar larutan lebih kurang 2,2 mg per ml fluoksetin hidroklorida. [Catatan *Larutan mengandung aminometil-1-fenilpropanol* atau *3-metilamino-1-fenilpropan-1-ol* atau α -[2-(metilamino)etil]benzenemetanol.]

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPFI* dan *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 0,2 ml *Larutan identifikasi kemurnian* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar senyawa sejenis B fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,001 mg per ml dan 0,015 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per ml.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 μg per ml fluoksetin hidroklorida.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Fase gerak* lebih

kurang setengah dari volume akhir, sonikasi selama 10 menit, kocok sampai larut dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar fluoksetin lebih kurang 2 mg per ml. Saring dengan penyaring yang sesuai dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara aminometil-1-fenilpropanol dan senyawa sejenis B fluoksetin tidak kurang dari 4,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. . Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “signal to noise” tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak tidak kurang dari tiga kali waktu retensi fluoksetin. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak fluoksetin dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar Fluoksetin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar fluoksetin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; M_{r1} dan M_{r2} berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin, 309,33 dan fluoksetin hidroklorida 345,79. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Aminometil-1-fenilpropanol	0,19	0,25
Senyawa sejenis B fluoksetin	0,26	0,25
Fluoksetin	1,0	-
Masing-masing cemaran lain	-	0,25
Total cemaran	-	0,80

Perubahan

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

Larutan A Larutkan 7,1 g natrium 1-pentansulfonat P dalam 1000 ml air, tambahkan 2,9 ml asam asetat glasial P dan atur pH hingga 5,0 dengan penambahan natrium hidroksida 5 N.

Fase gerak Buat campuran metanol P-*Larutan A* (67:33), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Buat larutan 4-trifluorometilfenol dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Fluoksetin Hidroklorida BPFI, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar fluoksetin hidroklorida dan 4-trifluorometilfenol berturut-turut 0,11 dan 0,02 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Fluoksetin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 500 ml *Fase gerak* dan kocok untuk menghancurkan tablet. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan sonikasi selama 10 menit.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar fluoksetin lebih kurang 0,1 mg per ml berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Saring dengan penyaring yang sesuai dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm x 7,5 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 38°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fluoksetin dan puncak 4-trifluorometilfenol tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan untuk puncak fluoksetin tidak lebih dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

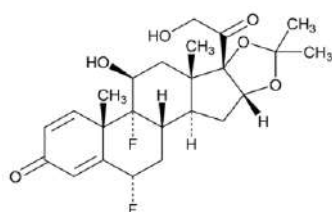
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar *fluoksetin* dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; Mr_1 dan Mr_2 masing-masing adalah bobot molekul *fluoksetin*, 309,33 dan *fluoksetin hidroklorida*, 345,79.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan dalam suhu ruang terkendali.

FLUOSINOLON ASETONIDA Fluocinolone Acetonide



Perubahan

6 α ,9-Difluoro-11 β ,16 α ,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion, siklik 16,17-asetal dengan aseton [67-73-2]

$C_{24}H_{30}F_2O_6$

Dihidrat

BM 452,49

BM 488,53

Fluosinolon Asetonida berbentuk anhidrat atau mengandung 2 molekul air; mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{24}H_{30}F_2O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau; stabil di udara. Meleleh pada suhu lebih kurang 270° dengan peruraian.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam metanol; sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Perubahan

Baku pembandingan *Fluosinolon Asetonida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, higroskopis, penanganan pada tempat kering, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluosinolon Asetonida BPFI*. Jika ada perbedaan, larutkan zat uji dan baku pembandingan masing-masing dalam *etil asetat P*, uapkan larutan sampai kering dan ulangi penetapan menggunakan residu.

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

Rotasi jenis <1081> Antara +98° dan +108°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *metanol P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk anhidrat dan tidak lebih dari 8,5% untuk bentuk hidrat; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1%, tidak lebih dari 1 puncak lebih besar dari 0,5%. Jumlah total cemaran tidak lebih dari 2,5%. Abaikan puncak yang lebih kecil dari 0,05% dari puncak fluosinolon asetonida dalam *Larutan baku*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Pastikan larutan terlindung dari cahaya selama pengujian berlangsung.]

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (45:55) dengan cara mencampurkan 450 ml *asetonitril P* dan 500 ml air. Biarkan mencapai kesetimbangan, tambahkan air hingga 1000 ml. Saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI* dan *Triamsinolon Asetonida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *asetonitril P* sebanyak 45% volume labu dan encerkan dengan air sampai tanda hingga kadar masing-masing 0,25 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak triamsinolon asetonida dan fluosinolon asetonida tidak kurang dari 2,0. [Catatan Waktu retensi relatif triamsinolon asetonida dan fluosinolon asetonida berturut-turut 0,85 dan 1,0.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan

kromatografi selama 4 kali waktu retensi fluosinolon asetonida, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respon puncak fluosinolon asetonida dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Fluosinolon Asetonida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar fluosinolon dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

Pengencer Campuran asetonitril *P-tetrahidrofuran P* (13:10).

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-tetrahidrofuran P* (77:13:10), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *Pengencer* sebanyak 23% volume labu dan encerkan dengan air sampai tanda, hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *Pengencer* sebanyak 23% volume labu dan encerkan dengan air sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fluosinolon asetonida, $C_{24}H_{30}F_2O_6$, dalam zat dengan rumus:

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

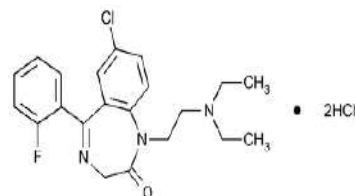
r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Fluosinolon Asetonida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar fluosinolon asetonida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Tambahan persyaratan

Penandaan Pada etiket dicantumkan bentuk hidrat atau anhidrat.

FLURASEPAM HIDROKLORIDA Flurazepam Hydrochloride



Perubahan

7-Kloro-1-[2-(dietilamino)etil]-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on dihidroklorida [1172-18-5]

$C_{21}H_{23}ClFN_3O \cdot 2HCl$

BM 460,80

Flurasepam Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{21}H_{23}ClFN_3O \cdot 2HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; agak putih sampai kuning; tidak berbau atau sedikit berbau. Larutan dalam air bereaksi asam terhadap lakmus. Melebur pada lebih kurang 212° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam isopropanol dan dalam kloroform.

Perubahan

Baku pembanding *Flurasepam Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada desikator dalam lemari pendingin. Senyawa sejenis *C Flurasepam BPFI*. Senyawa sejenis *F Flurasepam BPFI*

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flurasepam Hidroklorida BPFI*. [Catatan Tidak boleh digerus kuat, akan terjadi peruraian.]

B. Spektrum serapan ultraviolet 10 µg per ml dalam campuran asam sulfat P-metanol P (1 dalam 36) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Flurasepam Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan masing-masing 10 µl larutan dalam metanol P yang mengandung (1) zat uji 3 mg per ml dan (2) *Flurasepam Hidroklorida BPFI* 3 mg per ml pada lempeng kromatografi campuran silika gel P setebal 0,25 mm, biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak etil asetat P-amonium hidroksida P (200:1) dan biarkan fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Amati dan tandai bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

D. Pada 2 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan 1 ml asam nitrat 2 N: larutan menunjukkan reaksi Klorida cara A, B, dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>, menggunakan 5 tetes perak nitrat LP.

Tambahan persyaratan

Air <1031> Metode IA Tidak lebih dari 0,5%

Hilangkan persyaratan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° di atas silika gel P selama 4 jam. Lindungi terhadap cahaya.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Perubahan

Batas ion fluorida Tidak lebih dari 0,05%. [Catatan Lakukan penetapan menggunakan peralatan dari plastik.]

Dapar pH 5,25 Timbang lebih kurang 110 g natrium klorida P dan 1 g natrium sitrat P, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dalam 700 ml air. Tambahkan dengan hati-hati 150 g natrium hidroksida P, kocok hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan dengan hati-hati 450 ml asam asetat glasial P sambil diaduk dan dinginkan. Tambahkan 600 ml isopropil alkohol P dan encerkan dengan air sampai tanda: pH larutan antara 5,0 dan 5,5.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 221 mg natrium fluorida P, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 20 ml

air. Tambahkan 1,0 ml larutan natrium hidroksida P (1 dalam 2500) dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung 1 mg ion fluorida per ml. Simpan dalam wadah plastik tertutup rapat.

Larutan baku Encerkan bertahap dan kuantitatif sejumlah Larutan baku persediaan dengan Dapar pH 5,25 hingga diperoleh masing-masing 100 ml larutan dengan kadar 1 µg per ml; 3 µg per ml; 5 µg per ml dan 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Dapar pH 5,25 sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titrimetri* <711> ukur segera secara bersamaan potensial dalam mV Larutan baku dan Larutan uji menggunakan pH meter dengan reproduibilitas minimum $\pm 0,2$ mV, dilengkapi dengan sistem elektroda ion spesifik kalomel fluorida berlapis kaca [Catatan Pada saat pengukuran, celupkan elektroda dalam larutan dengan pengaduk magnetik yang dilapisi politetrafluoroetilen dalam gelas piala 150 ml, aduk dengan pengaduk magnetik yang diisolasi bagian atas sampai tercapai keseimbangan (1 menit hingga 2 menit) dan catat potensial. Bilas dan keringkan elektroda diantara pengukuran dengan hati-hati untuk mencegah kerusakan kristal elektroda ion spesifik.] Gambarkan hubungan logaritma kadar ion fluorida Larutan baku dalam µg per ml terhadap potensial dalam mV. Dari hasil pengukuran potensial Larutan uji dan kurva baku, tentukan kadar ion fluorida larutan uji dalam µg per ml.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat.

Perubahan

Senyawa sejenis Senyawa sejenis C flurasepam tidak lebih dari 0,1% dan Senyawa sejenis F flurasepam tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol P-amonium asetat P 1 % (80:20), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis C Flurasepam BPFI dan Senyawa Sejenis F Flurasepam BPFI, larutkan dan encerkan secara bertahap dengan metanol P hingga kadar masing-masing 2 µg per ml. [Catatan Buat larutan segar setiap akan digunakan.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan metanol P sampai tanda. [Catatan Buat larutan pada saat digunakan.]

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Flurasepam Hidroklorida BPFI dan 2-amino-5-klorobenzofenon, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan metanol P

hingga kadar berturut-turut 150 µg per ml dan 60 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara 2-amino-5-klorobenzofenon dan flurasepam tidak kurang dari 2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis C flurasepam dan senyawa sejenis F flurasepam dalam zat dengan rumus:

$$2,5 \times \left(\frac{C}{W} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar dalam µg per ml *Senyawa Sejenis C Flurasepam BPFI* atau *Senyawa Sejenis F Flurasepam BPFI* dari *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg zat yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis yang sesuai dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*

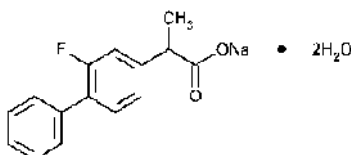
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, larutkan dengan 80 ml *asam asetat glasial P* dan tambahkan 20 ml *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan sistem elektroda kalomel kaca. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 23,04 mg C₂₁H₂₃ClFN₃O.2HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

FLURBIPROFEN NATRIUM

Flurbiprofen Sodium



Perubahan

Natrium (±)-2-(2-Fluoro-4-bifenilil) propionat dihidrat
C₁₅H₁₂FN₃O₂.2H₂O
Anhidrat

BM 302,27
BM 266,25

Perubahan

Flurbiprofen Natrium mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, C₁₅H₁₂FN₃O₂.2H₂O.

Tambahan persyaratan

Pemerian Serbuk hablur berwarna putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, dalam alkohol dehidrat, dalam eter dan dalam metanol; larut dalam asetonitril.

Perubahan

Baku pembanding *Flurbiprofen BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Flurbiprofen Natrium BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 1 mmHg di atas *fosfor pentoksida P* dalam tabung pengering pada suhu 60° selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Flurbiprofen BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet 10 µg per ml dalam dapar pH 6,0 yang mengandung 2,42 g *natrium fosfat monobasa P* dan 660 mg *natrium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 ml menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Flurbiprofen Natrium BPFI*. Serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 246 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Residu hasil pemijaran menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara -0,45° dan + 0,45°. Lakukan penetapan menggunakan 50 mg per ml dalam *metanol P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak kurang dari 11,3% dan tidak lebih dari 12,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 1 mmHg di atas *fosfor pentoksida P* dalam tabung pengering pada suhu 60° selama 18 jam sebelum digunakan, menggunakan lebih kurang 300 mg zat.

Perubahan

Logam berat <371> *Metode III* 10 bpj.

Hilangkan persyaratan

Penetapan kadar dan Batas asam 2-(4-bifenilil) propionat

Pelarut Buat campuran *metanol P*-air (2:1).

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-air-asam asetat glasial P (500:490:10), saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama sejumlah Flurbiprofen BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku 1 Pipet 5,0 ml Larutan baku persediaan 1 ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Pelarut sampai tanda. Larutan mengandung flurbiprofen 0,05 mg per ml.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah Asam 2-(4-Bifenilil) Propionat BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan baku 2 Masukkan 5,0 ml Larutan baku persediaan 2 ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan Pelarut sampai tanda. Larutan mengandung asam 2-(4-bifenilil) Propionat 0,75 µg per ml.

Larutan resolusi Masukkan 5,0 ml Larutan baku persediaan 1 dan 2,0 ml Larutan baku persediaan 2 ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Pelarut sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan Pelarut sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi*, R, antara puncak asam 2-(4-bifenilil) Propionat dan flurbiprofen tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku 1, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: faktor ikutan* puncak analit tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) Larutan baku 1, Larutan baku 2 dan Larutan uji ke dalam kromatograf, ukur luas puncak utama. Hitung persentase, C₁₅H₁₂FN₂O₂·2H₂O, dalam natrium flurbiprofen dengan rumus:

$$\left(\frac{302,28}{244,26}\right)\left(\frac{200.000C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

302,28 dan 244,26 berturut-turut adalah bobot molekul flurbiprofen natrium dihidrat dan

flurbiprofen anhidrat; C adalah kadar Flurbiprofen BPFI dalam mg per ml Larutan baku; W adalah bobot dalam mg flurbiprofen natrium yang digunakan untuk pembuatan Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah luas puncak flurbiprofen Larutan uji dan Larutan baku 1. Hitung persentase asam 2-(4-bifenilil) Propionat dalam flurbiprofen natrium dengan rumus:

$$200.000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar Asam 2-(4-bifenilil) Propionat BPFI dalam mg per ml Larutan baku 2; W adalah bobot dalam mg natrium flurbiprofen yang digunakan untuk pembuatan Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah luas puncak asam 2-(4-bifenilil) propionat Larutan uji dan Larutan baku 2: tidak lebih dari 1,5%.

Tambahan Persyaratan

Senyawa sejenis A Flurbiprofen Tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

Larutan baku Gunakan sejumlah Larutan baku Senyawa Sejenis A Flurbiprofen, seperti tertera pada *Penetapan kadar*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. kecuali lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan Larutan kesesuaian sistem.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A flurbiprofen dalam natrium flurbiprofen dengan rumus:

$$200\times\left(\frac{C}{W}\right)\times\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar Senyawa Sejenis A Flurbiprofen BPFI dalam mg per ml Larutan baku; W adalah bobot dalam mg natrium flurbiprofen yang digunakan untuk pembuatan Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A flurbiprofen dari Larutan uji dan Larutan baku.

Tambahan Persyaratan

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

Pengencer Campuran metanol P-air (500:250)

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air-asam asetat glasial P* (50:49:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Senyawa Sejenis A Flurbiprofen Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Flurbiprofen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 150 µg per ml.

Larutan baku Senyawa Sejenis A Flurbiprofen Pipet 1 ml *Larutan baku Senyawa Sejenis A Flurbiprofen persediaan* ke dalam labu tentukur 200-ml. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Flurbiprofen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg flurbiprofen natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, kocok hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* dan 2 ml *Larutan baku Senyawa Sejenis A Flurbiprofen persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7, dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A flurbiprofen dan puncak flurbiprofen tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flurbiprofen, $C_{15}H_{12}FNaO_2 \cdot 2H_2O$, dalam zat dengan rumus:

$$200 \times \left(\frac{302,27}{244,27} \right) \times \left(\frac{C}{W} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

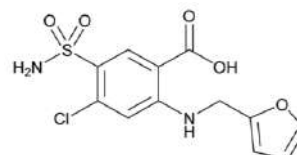
302,27 dan 244,27 berturut-turut adalah bobot molekul flurbiprofen natrium dihidrat dan flurbiprofen anhidrat; *C* adalah kadar *Flurbiprofen*

BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg natrium flurbiprofen dari *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak flurbiprofen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

FUROSEMIDA

Furosemide



Asam 4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranilat [54-31-9]

$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

BM 330,74

Furosemida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir kuning; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, dalam dimetilformamida dan dalam larutan alkali hidroksida; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter; sangat sukar larut dalam kloroform.

Perubahan

Baku pembanding Furosemida BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Furosemida BPFI*; *Senyawa Sejenis B Furosemida BPFI*.

Identifikasi

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

Hilangkan Persyaratan

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 8 µg per ml dalam *natrium hidroksida 0,02 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Furosemida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 271 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 0,5 mg per ml zat dalam *metanol P*. Masukkan 1 ml larutan ke dalam labu, tambahkan 10 ml *asam hidroklorida 2,5 N* dan

refluks di atas tangas uap selama 15 menit. Dinginkan, tambahkan 15 ml *natrium hidroksida* 1 N dan 5 ml larutan *natrium nitrit* P 1 mg per ml. Biarkan selama 3 menit, tambahkan 5 ml larutan *amonium sulfamat* P 5 mg per ml, campur dan tambahkan 5 ml larutan *N-1-naftiletildiamina dihidroklorida* P 1 mg per ml yang dibuat segar: terjadi warna merah sampai merah ungu.

Tambahan persyaratan

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

C. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Senyawa sejenis B furosemda tidak lebih dari 0,5% dan senyawa sejenis A furosemda tidak lebih dari 0,5%. [*Catatan Lindungi larutan Furosemda dari cahaya.*]

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

Fase gerak, *Larutan A*, *Pengencer*, dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Buat larutan yang mengandung masing-masing 5,0 µg per ml *Senyawa Sejenis A Furosemda BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Furosemda* dalam *Pengencer*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan 272 nm. [*Catatan Cemaran asam 2,4-dikloro-5-sulfamoilbenzoat tidak memberikan respons pada 272 nm dan cemaran asam 2,4-bis(furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat memberikan serapan sangat kuat pada 254 nm. Furosemda memberikan respons pada 254 nm.*] Kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara furosemda dan *Senyawa sejenis A Furosemda* tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti

tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak [*Catatan Waktu eluasi tidak kurang dari 2,5 kali waktu retensi puncak furosemda.*] Jumlah semua respons puncak pada 254 nm sebelum puncak furosemda dari kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak senyawa sejenis B furosemda dari kromatogram *Larutan baku* pada 254 nm. Jumlah respons puncak pada 272 nm setelah puncak furosemda dari kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak senyawa sejenis A furosemda dari kromatogram *Larutan baku* pada 272 nm.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida* P.

Hilangkan persyaratan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 50 ml *dimetilformamida* P yang telah ditambah 3 tetes *biru bromotimol LP* dan sebelumnya telah dinetralkan dengan *natrium hidroksida* 0,1 N. Titrasi dengan *natrium hidroksida* 0,1 N LV sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap ml *natrium hidroksida* 0,1 N setara dengan 33,07 mg $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak Campuran *tetrahidrofuran* P-asam asetat *glasial* P-air (300:10:700). Saring dan awaudarakan.

Pengencer Larutkan 22 ml *asam asetat glasial* P dalam labu tentukur 1000-ml. Encerkan dengan campuran *asetonitril* P-air (50:50) sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Furosemda BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Furosemda BPFI* dalam *Pengencer* sehingga diperoleh larutan dengan kadar berturut-turut 20 µg per ml dan 12 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Furosemda BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 272 nm untuk identifikasi

C gunakan detektor "diode array" dengan rentang 200 nm-400 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µl, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi antara furosemida dan *Senyawa sejenis A furosemida*, R, tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dalam zat dengan rumus :

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

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

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, diperbolehkan disimpan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI FUROSEMIDA

Furosemide Injection

Injeksi Furosemida adalah larutan steril Furosemida dalam *Air untuk Injeksi*, dibuat dengan penambahan *natrium hidroksida P*. Mengandung furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Furosemida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis A Furosemida BPFI*; *Senyawa Sejenis B Furosemida BPFI*.

Perubahan

Identifikasi Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 40 mg furosemida ke

dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan 2,0 ml larutan ini dengan *natrium hidroksida 0,02 N* dalam labu tentukur 100-ml kedua sampai tanda. Larutkan lebih kurang 10 mg *Furosemida BPFI* dalam 6,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif 2,0 ml larutan ini dengan *natrium hidroksida 0,02 N* untuk memperoleh larutan baku dengan kadar 8 µg per ml: spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,6 unit Endotoksin FI per mg furosemida.

pH <1071> Antara 8,0 dan 9,3.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Tambahan persyaratan

Senyawa sejenis B Furosemida Tidak lebih dari 2,5%. [Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik dalam Furosemida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Furosemida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10,0 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg furosemida, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak pada *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak senyawa sejenis B furosemida *Larutan baku* dengan waktu retensi yang sama pada 254 nm.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Perubahan

Penetapan kadar [Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik dalam Furosemida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Furosemida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg furosemida, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada 254 nm. Hitung jumlah dalam mg furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$10 \times \left(\frac{C}{V} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Furosemida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, tidak tembus cahaya, dari kaca Tipe I.

TABLET FUROSEMIDA Furosemide Tablets

Tablet *Furosemida* mengandung *Furosemida*, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Furosemida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Furosemida BPFI*; *Senyawa Sejenis B Furosemida BPFI*.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg *furosemida* ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 25 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, biarkan selama 30 menit, dengan sekali-kali dikocok. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan, buang 10 ml filtrat pertama, pipet 2,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml kedua. Tambahkan *natrium hidroksida 0,02 N* sampai tanda, lanjutkan seperti uji *Identifikasi* yang tertera pada *Injeksi Furosemida*, mulai dari “Larutkan lebih kurang 10 mg *Furosemida BPFI*”.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 5,8*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media*

disolusi dan serapan larutan baku *Furosemida BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang titik isosbestik lebih kurang 274 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) *furosemida*, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada tiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Senyawa sejenis B Furosemida Tidak lebih dari 0,8%. [Catatan Lindungi larutan *furosemida* dari cahaya.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik dalam Furosemida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis B Furosemida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 8,0 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 10 mg *furosemida*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak pada *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak *senyawa sejenis B Furosemida Larutan baku* dengan waktu retensi yang sama pada 254 nm.

Perubahan

Penetapan kadar [Catatan Lindungi larutan *furosemida* dari cahaya.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik dalam Furosemida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Furosemida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 1,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 50 mg *furosemida*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 30 ml *Pengencer*, sonikasi selama 10 menit. Tambahkan *Pengencer* sampai tanda, saring, buang 10 ml filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada 254 nm. Hitung jumlah dalam mg *furosemida*, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$50C \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Furosemda BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah **respons puncak utama** *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET GEMFIBROSIL

Gemfibrozil Tablets

Tablet Gemfibrosil mengandung gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Gemfibrosil BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrosil. Tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, kocok. Saring ke dalam tabung sentrifus 50-ml dan asamkan dengan *asam sulfat 3 N* agar terbentuk endapan. Sentrifus dan buang beningan. Bilas endapan dengan sejumlah volume kecil air dan biarkan kering di udara. Spektrum serapan endapan yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, yang sebelumnya dikeringkan di atas *silika gel P* selama 4 jam, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gemfibrosil BPFI*.

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

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat 0,2 M pH 7,5* yang dibuat dengan melarutkan 545 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 5 liter air, tambahkan 131 g *natrium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga lebih kurang 19,5 liter dan campur. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat 1 N* atau *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 20 liter.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFI*, larutkan dalam sejumlah *metanol P*. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per ml. [Catatan *Larutan baku pembanding* dalam sejumlah *metanol* tidak lebih dari 1% dari volume *Larutan baku persediaan*.]

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* dengan *larutan natrium hidroksida 1 N* hingga kadar mendekati *Larutan uji* yang telah disaring dan diencerkan.

Larutan uji Saring sejumlah alikot dengan penyaring yang sesuai, encerkan dengan *natrium hidroksida 1 N*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *natrium hidroksida 1 N* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,17%. Total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Larutan baku persediaan* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 500 mg gemfibrosil, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 40 ml *Fase gerak*, sonikasi dan kocok selama 20 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan eluasi tidak kurang dari 3 kali waktu retensi gemfibrosil. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak gemfibrosil dan 2,5-silenol tidak kurang dari 8,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Perbandingan “*signal to noise*” tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respon puncak gemfibrosil dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Gemfibrosil BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

Fase gerak Masukkan 800 ml *metanol P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 10 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai tanda. Saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFi* dan 2,5-silenol, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2 mg per ml dan 0,05 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg gemfibrosil, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 80 ml *metanol P*, kocok hingga larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan saring.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak gemfibrosil dan 2,5-silenol tidak kurang dari 8,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

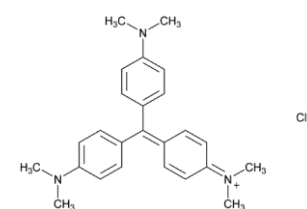
$$\left(\frac{r_U}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Gemfibrosil BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar gemfibrosil dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

GENTIAN VIOLET

Gentian Violet



Perubahan

[4-[Bis[*p*-(dimetilamino)fenil]metilena]-2,5-sikloheksadian-1-iliden]dimetilamonium klorida [548-62-9]

$C_{25}H_{30}ClN_3$

BM 407,98

Gentian Violet mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{25}H_{30}ClN_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; hijau gelap atau kepingan berkilau hijau; mengkilat metalik; bau lemah.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam gliserin dan dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Identifikasi

A. Tambahkan lebih kurang 1 mg zat dalam 1 ml *asam sulfat P*: larut dalam asam disertai terjadinya warna jingga atau merah coklat. Bila larutan diencerkan secara hati-hati dengan air, warna berubah menjadi coklat, kemudian hijau dan akhirnya biru.

B. Larutkan 20 mg zat dalam 10 ml air dan tambahkan 5 tetes *asam hidroklorida P*. Pada 5 ml larutan tersebut teteskan *asam tanat LP*: terbentuk endapan biru tua.

C. Pada sisa larutan yang diperoleh pada *Uji Identifikasi B*, tambahkan lebih kurang 500 mg serbuk *zink P*, hangatkan campuran: larutan segera tidak berwarna. Tambahkan 1 tetes larutan tidak berwarna tersebut ke atas kertas saring yang ditetesi *amonium hidroksida 6 N*: terjadi warna biru pada daerah kontak kedua tetesan.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 7,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,5%.

Zat tidak larut dalam etanol Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 1,0 g zat, dididihkan dengan 50 ml *etanol P* menggunakan pendingin balik selama 15 menit. Saring melalui krus penyaring yang telah ditara, cuci residu pada penyaring dengan *etanol P* panas hingga cairan pencuci tidak berwarna ungu, keringkan krus pada suhu 105° selama 1 jam.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Campur 300 mg zat dengan masing-masing 2,5 g serbuk *kalium nitrat P* dan *natrium karbonat anhidrat P*, panaskan campuran dalam krus hingga zat organik teroksidasi sempurna. Larutkan residu yang telah dingin dalam 15 ml *asam sulfat 2 N* dan uapkan larutan dengan pemanasan hingga timbul uap putih berlebihan, larutkan residu dalam 35 ml air.

Timbal <401> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu Kjeldahl kecil, tambahkan 5 ml *asam sulfat P* dan masukkan corong kecil ke dalam labu. Putar labu perlahan-lahan hingga asam sulfat membasahi zat dengan sempurna, kemudian panaskan perlahan-lahan hingga karbonisasi sempurna. Dinginkan residu dan tambahkan 5 ml *asam nitrat P*, panaskan perlahan-lahan hingga timbul asap putih berlebihan. Biarkan dingin dan tambahkan 5 ml *asam nitrat P*, panaskan kembali hingga terjadi asap putih. Dinginkan, kemudian tambahkan 25 ml air dengan hati-hati dan dididihkan beberapa menit. Setelah dingin, netralkan larutan terhadap kertas lakmus dengan *amonium hidroksida P*, tambahkan 5 ml *asam nitrat P*. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air secukupnya sampai tanda. Gunakan 20 ml larutan sebagai larutan uji. Lakukan penetapan blangko.

Zink Tidak lebih dari 0,05%.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 1 g *zink P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml *asam nitrat P*, campur sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan air hingga kadar zink 0,50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat dalam krus yang telah ditara. Abukan dalam alat pengabuan suhu rendah hingga bobot tetap. Pipet 10 ml *asam nitrat 6 N* ke dalam krus, panaskan hingga abu larut. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Buat larutan blangko pereaksi *Prosedur* Ukur serapan *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan larutan blangko pada pita emisi zink 213,9 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu tabung katoda zink

dan nyala udara-asetilena, menggunakan air sebagai blangko: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari serapan *Larutan baku* yang masing-masing telah dikoreksi terhadap larutan blangko.

Perubahan

Cemaran Organik Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lapisan atas yang dipisahkan dari campuran air-butir alkohol *P-asam asetat glasial P* (100:80:20).

Penjerap Campuran *silika gel P* yang telah dioktadesilnasi setebal 0,25 mm.

Larutan uji A Larutan zat 1 mg per ml dalam *metanol P*.

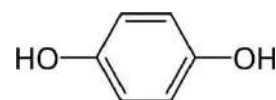
Larutan uji B Pipet sejumlah volume *Larutan uji A*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 0,01 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji A* dan *Larutan uji B* pada lempeng kromatografi, biarkan mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan amati bercak: Pada *Larutan uji A* menunjukkan bercak utama dan jika ada bercak lain pada *Larutan uji A* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan uji B*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 300 ml, tambahkan 25 ml air dan 10 ml *asam hidroklorida P*. Ganti udara dalam labu dengan *karbon dioksida P*, alirkan gas *karbon dioksida P* melalui labu selama pengujian. Tambahkan 50,0 ml *titan(III) klorida 0,1 N LV*, panaskan hingga mendidih, lanjutkan pendidihan perlahan-lahan selama 10 menit sambil sesekali digoyang. Dinginkan larutan, tambahkan 5 ml larutan *amonium tiosianat P* (1 dalam 10) dan titrasi dengan *besi(III) amonium sulfat 0,1 N LV* sampai terjadi warna merah lemah. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *titan(III) klorida 0,1 N*
setara dengan 20,40 mg $C_{25}H_{30}ClN_3$

HIDROKUINON Hydroquinone



Hidrokuinon [123-31-9]
 $C_6H_6O_2$

BM 110,11

Hidrokuinon mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_6H_6O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Perubahan

Pemerian Berbentuk jarum halus, putih; mudah menjadi gelap jika terpapar cahaya dan udara.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter.

Perubahan

Baku pambanding Hidrokuinon BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl larutan dalam metanol P yang mengandung 1 mg per ml zat uji dan Hidrokuinon BPFI; pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang sebelumnya telah dijenuhkan dengan fase gerak metanol P-kloroform P (50:50) dan biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap dan panaskan di atas lempeng pemanas atau diamkan di bawah lampu hingga timbul bercak: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji sesuai dengan yang diperoleh dari Larutan baku.

C. Spektrum serapan larutan zat (1 dalam 40.000) dalam metanol P menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 293 ± 2 nm.

Jarak lebur <1021> Antara 172° dan 174° .

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam campuran 100 ml air dan 10 ml asam sulfat 0,1 N, tambahkan 3 tetes difenilamin LP dan titrasi dengan serium(IV) sulfat 0,1 N LV hingga warna merah lembayung. Lakukan penetapan blangko dan lakukan koreksi jika perlu.

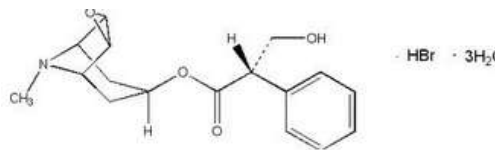
Tiap ml serium(IV) sulfat 0,1 N
setara dengan 5,506 mg $C_6H_6O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

HIOSIN HIDROBROMIDA

Skopolamin Hidrobromida

Hyoscine Hydrobromide



Ester 6β,7β-epoksi-1 αH,5αH-tropan-3α-ol(-)-tropat hidrobromida trihidrat [6533-68-2]

$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$

BM 438,31

Anhidrat [114-49-8]

BM 384,27

Hiosin Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$, dihitung terhadap zat anhidrat.

[Perhatian Bahan beracun, tangani dengan sangat hati-hati.]

Pemerian Hablur tidak berwarna atau putih atau serbuk granul putih; tidak berbau dan agak merekah di udara kering.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Perubahan

Baku pambanding Hiosin Hidrobromida BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 83° selama 2 jam, kemudian pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

A. Larutkan 3 mg zat dalam 1 ml etanol P dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 0,5 ml kloroform P, tambahkan 200 mg kalium bromida P yang sebelumnya dikeringkan pada suhu 105° selama 30 menit dan aduk selama 5 menit. Biarkan kloroform menguap hingga kering dan aduk, diperoleh residu berupa serbuk mengalir. Keringkan residu dalam penangas uap selama 5 menit, kemudian segera dicetak. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Hiosin Hidrobromida BPFI.

B. Pada 1 ml larutan zat (1 dalam 20), tambahkan beberapa tetes klor LP, kocok dengan 1 ml kloroform P: lapisan kloroform berwarna kecoklatan.

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 195° dan 199° ; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan pada hampa udara selama 24 jam dan kemudian pada suhu 105° selama 2 jam.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara -24° dan -26° , dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan zat yang mengandung 50 mg per ml.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 20).

Perubahan

Air <1031> *Metode III* Tidak lebih dari 13,0%; lakukan pengeringan dalam dua tahap. Tahap pertama keringkan pada suhu 80° selama 2 jam, dilanjutkan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Apoatropin Pada 15 ml larutan zat (1 dalam 100) tambahkan 0,05 ml kalium permanganat 0,1 N LV; warna larutan tidak hilang semua dalam waktu 5 menit.

Alkaloid asing lain Pada 1 ml larutan zat (1 dalam 20) tambahkan beberapa tetes amonium hidroksida 6 N; tidak terbentuk kekeruhan. Tambahkan kalium hidroksida 1 N pada 1 ml larutan lainnya; hanya terbentuk sedikit kekeruhan putih.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam campuran 30 ml asam asetat glasial P dan 10 ml raksa(II) asetat LP, hangatkan hingga larut sempurna. Dinginkan larutan hingga suhu ruang, tambahkan 2 tetes kristal violet LP dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 38,43 mg $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI HIOSIN HIDROBROMIDA

Injeksi Skopolamin Hidrobromida Hyoscine Hydrobromide Injection

Injeksi Hiosin Hidrobromida adalah larutan steril Hiosin Hidrobromida dalam Air untuk Injeksi. Mengandung Hiosin Hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Hiosin Hidrobromida BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 83° selama 2 jam, kemudian pada suhu 105° selama 3 jam sebelum

digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 3 mg hiosin hidrobromida ke dalam corong pisah 50 ml. Jika perlu encerkan dengan air hingga 10 ml. Tambahkan 0,2 ml amonium hidroksida P dan ekstraksi dengan 25 ml kloroform P. Tambahkan 50 ml eter P pada larutan kloroform dan lewatkan campuran melalui kolom kromatografi 25 mm x 25 cm yang disumbat wol kaca pada dasar tabung, berisi 2 g tanah diatome murni yang sebelumnya telah dicampur dengan 1 ml asam fosfat 0,2 N yang dijenuhkan dengan natrium bromida P. Eluasi dengan 25 ml eter P jenuh air dan buang eluat. Eluasi dengan 100 ml kloroform P jenuh air, kumpulkan eluat dan uapkan hingga hampir kering. Larutkan residu dalam 1 ml etanol P dan lanjutkan seperti tertera pada Identifikasi A dalam Hiosin Hidrobromida, mulai dari “dan uapkan di atas tangas uap hingga kering”.

B. Pada sejumlah volume injeksi, tambahkan perak nitrat LP; terbentuk endapan putih kekuningan, tidak larut dalam asam nitrat P tetapi sukar larut dalam amonium hidroksida 6 N.

Tambahan persyaratan

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 555,0 unit Endotoksin FI per mg hiosin hidrobromida.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Perubahan

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

Dapar pH 9,0 Larutkan 34,8 g kalium fosfat dibasa P, dalam 900 ml air, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan asam hidroklorida 3 N atau natrium hidroksida 1 N, tetapkan secara elektrometrik, jika perlu dengan pengadukan.

Larutan baku internal Larutkan dan encerkan lebih kurang 25 mg homatropin hidrobromida dengan air dalam labu tentukur 50-ml sampai tanda. Larutan dibuat segar tiap hari.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 10 mg Hiosin Hidrobromida BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan dibuat segar tiap hari.

Larutan baku Pipet 10 ml **Larutan baku persediaan** ke dalam corong pisah, tambahkan 2,0 ml **Larutan baku internal** dan 5,0 ml **dapar pH 9**, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan **natrium hidroksida 1 N** secara hati-hati jangan sampai berlebih. Segera ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml **metilena klorida P**, saring ekstrak melalui 1 g **natrium sulfat anhidrat P** ke dalam gelas piala 50 ml, uapkan dengan aliran nitrogen hingga volume 2,0 ml.

Larutan uji persediaan Masukkan sejumlah volume injeksi yang diukur saksama, setara dengan lebih kurang 10 mg hiosin hidrobromida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 ml **Larutan uji persediaan** ke dalam corong pisah, lakukan seperti tertera pada **Larutan baku** dimulai dengan “tambahkan 2,0 ml **Larutan baku internal**”

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan **detektor ionisasi nyala** dan kolom kaca 2 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 3% fase cair G3 pada partikel penyangga **SIAB**. Pertahankan suhu kolom pada 225° dan gunakan **nitrogen P** sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur**: resolusi, R, antara puncak **homatropin** dan **Hiosin** tidak kurang dari 5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%;

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) **Larutan uji** dan **Larutan baku** ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg **Hiosin hidrobromida**, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$, dalam injeksi dengan rumus:

Perubahan

$$1,141W \times \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot **Hiosin Hidrobromida BPFI** dalam mg **Larutan baku**; 1,141 adalah perbandingan bobot molekul **hiosin hidrobromida trihidrat** terhadap **hiosin hidrobromida anhidrat**; R_U adalah perbandingan respons puncak **hiosin hidrobromida** terhadap baku internal dalam **Larutan uji** dan R_S adalah perbandingan respons puncak **Hiosin Hidrobromida BPFI** terhadap baku internal dalam **Larutan baku**.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET HIOSIN HIDROBROMIDA Scopolamine Hydrobromide Tablet

Tablet **Hiosin Hidrobromida** mengandung **Hiosin Hidrobromida**, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$, tidak kurang

dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Hiosin Hidrobromida BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 83° selama 2 jam, kemudian pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 3 mg **hiosin hidrobromida** ke dalam corong pisah 50 ml, tambahkan 10 ml air dan kocok selama 2 menit. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada **Identifikasi A** dalam **Injeksi Hiosin Hidrobromida**, mulai dari “tambahkan 0,2 ml **amonium hidroksida P**”.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 15 menit; lakukan penetapan tanpa menggunakan cakram.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1,0 mg **hiosin hidrobromida**, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 5 ml **Dapar pH 9,0**, tambahkan dengan pipet 2,0 ml **Larutan baku internal** yang dibuat seperti tertera pada **Penetapan kadar** dalam **Injeksi Hiosin Hidrobromida**. Atur pH hingga 9,0 dengan penambahan **natrium hidroksida 1 N**. Ekstraksi 2 kali, tiap kali dengan 10 ml **metilena klorida P**, saring ekstrak ke dalam gelas piala 50 ml melalui 1 g **natrium sulfat anhidrat P** dalam corong bersumbat kapas. Uapkan ekstrak dengan aliran gas nitrogen hingga lebih kurang 2,0 ml. Gunakan larutan ini sebagai **Larutan uji** dan lanjutkan penetapan seperti tertera pada **Penetapan kadar** dalam **Injeksi Hiosin Hidrobromida**. Hitung jumlah dalam mg **hiosin hidrobromida**, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

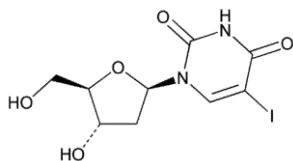
Perubahan

$$1,141 \times \left(\frac{W}{10} \right) \times \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot **Hiosin Hidrobromida BPFI** dalam mg **Larutan baku**; 1,141 adalah perbandingan bobot molekul **hiosin hidrobromida trihidrat** terhadap **hiosin hidrobromida anhidrat**; R_U adalah perbandingan respons puncak **hiosin hidrobromida** terhadap baku internal dalam **Larutan uji** dan R_S adalah perbandingan respons puncak **Hiosin Hidrobromida BPFI** terhadap baku internal dalam **Larutan baku**.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

IDOKSURIDIN Idoxuridine



2' – Deoksi-5-iodouridin [54-42-2]

$C_9H_{11}IN_2O_5$

BM 354,10

Idoksuriđin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_9H_{11}IN_2O_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Perubahan

Baku pembandingan *Idoksuriđin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 2 jam.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* (35 μ g per ml) dalam dapar pH 12,0 (dibuat dari 7,46 g kalium klorida *P* dan 24 ml natrium hidroksida 1 *N* yang dilarutkan dalam 2000 ml air) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Idoksuriđin BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, hanya untuk *Larutan uji*, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 279 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%.

Susut pengeringan <112> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat yang dikeringkan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam.

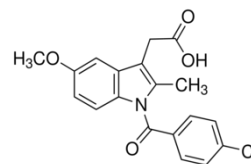
Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 20 ml *dimetilformamida P* yang telah dinetralkan dengan *natrium metoksida toluena 0,1 N LV*, tambahkan larutan 3 mg per ml *biru timol P* dalam *metanol P* sebagai indikator. Titrasi dengan *natrium metoksida toluena 0,1 N LV* hingga berwarna biru. Hati-hati terhadap penyerapan karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko dan koreksi jika perlu.

Tiap ml natrium metoksida 0,1 *N*
setara dengan 35,41 mg $C_9H_{11}IN_2O_5$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INDOMETASIN Indomethacin



Asam 1-(*p*-klorobenzoil)-5-metoksi-2-metilindol-3-asetat [53-86-1]

$C_{19}H_{16}ClNO_4$

BM 357,79

Perubahan

Indometasin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dihitung terhadap zat kering

Pemerian Serbuk hablur, polimorf kuning pucat hingga kuning kecoklatan; tidak berbau atau hampir tidak berbau. Peka terhadap cahaya; meleleh pada suhu lebih kurang 162°.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Perubahan

Baku pembandingan *Indometasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Senyawa sejenis *A* *Indometasin*; Senyawa sejenis *B* *Indometasin*.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 25 μ g per ml dalam campuran *asam hidroklorida P-metanol P* (1 dalam 120) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Indometasin BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pola difraksi sinar-X seperti tertera pada *Difraksi sinar-X* <811> sesuai dengan *Indometasin BPFI*.

Susut pengeringan <112> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada tekanan kurang dari 5 mmHg pada suhu 100° selama 2 jam.

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

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

Tambahan persyaratan

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI*; *Senyawa sejenis A Indometasin*, dan *Senyawa sejenis B Indometasin*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,002 mg per ml; 0,002 mg per ml dan 0,01 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi.

Kesesuaian sistem Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B indometasin dan senyawa sejenis A indometasin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk senyawa sejenis A indometasin dan senyawa sejenis B indometasin tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran spesifik dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran spesifik dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak senyawa sejenis yang sesuai dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar indometasin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran non-spesifik dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran non-spesifik dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak indometasin dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar indometasin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Keberterimaan (%)
Senyawa sejenis A indometasin	0,24	0,1
Senyawa sejenis B indometasin	0,37	0,5
Indometasin	1,0	-
Cemaran lain non-spesifik	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

Perubahan

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

Larutan A Gunakan *Asam format* 0,1%.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Campuran *Larutan A-Larutan B* (55:45). Saring dan awaudarakan.

Pengencer Buat campuran *Larutan A-Larutan B* (55:45). Atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *natrium hidroksida* 0,2 N.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,5 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,5 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI*; *Senyawa sejenis A Indometasin BPFI*, dan *Senyawa sejenis B Indometasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar berturut-turut 2,0 mg per ml; 0,002 mg per ml dan 0,01 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B indometasin dan senyawa sejenis A indometasin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%. [Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A indometasin dan senyawa sejenis B indometasin berturut-turut 0,24 dan 0,37.]

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

persentase indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak indometasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar indometasin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KAPSUL INDOMETASIN

Indomethacin Capsule

Kapsul Indometasin mengandung Indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Indometasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

A. Kocok sejumlah isi kapsul, setara dengan lebih kurang 50 mg indometasin, dengan 10 ml *aseton P* selama lebih kurang 2 menit, saring. Masukkan 5 ml filtrat ke dalam labu bertutup, tambahkan 20 ml air dan kocok selama lebih kurang 2 menit hingga terbentuk endapan dan menghablur. Saring dan kumpulkan hablur. Keringkan hablur di udara, kemudian keringkan pada tekanan kurang dari 5 mmHg pada suhu 100° selama 2 jam; spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Indometasin BPFI* yang telah dihablurkan kembali dengan cara sama dari larutan 25 mg per 5 ml *aseton P*.

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Kocok sejumlah isi kapsul setara dengan 25 mg indometasin dalam 25 ml *metanol P*, saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel, keringkan dengan aliran

udara. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi campuran *kloroform P-metanol P* (4:1). Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: intensitas dan harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 750 ml campuran *dapar fosfat pH 7,2*-air (1:4).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Indometasin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P-dapar fosfat pH 7,0* (1:1) hingga kadar lebih kurang 25 μ g per ml.

Larutan uji Masukkan isi 1 kapsul ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml air dan biarkan selama 10 menit, kocok sesekali. Tambahkan 60 ml *metanol P*, kocok selama 10 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sentrifus. Encerkan sejumlah larutan jernih secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan campuran *metanol P-dapar fosfat pH 7,0* (1:1) hingga kadar lebih kurang 25 μ g per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm terhadap blangko campuran *metanol P-dapar fosfat pH 7,0* (1:1). Hitung jumlah dalam mg indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right) \times \left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah Indometasin dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket; C adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; D adalah kadar indometasin dalam μ g per ml *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Perubahan

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Indometasin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dalam 2 ml *metanol P* dan

encerkan dengan *dapar fosfat pH 7,2* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ke dalam corong pisah dan ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 25 ml *metilena klorida P*. Saring ekstrak melalui kapas, kumpulkan filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, bilas penyaring dengan *metilena klorida P* dan encerkan dengan *metilena klorida P* sampai tanda. Kadar *Larutan baku* lebih kurang 31 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 25 mg indometasin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 2 ml *metanol P*, kocok selama 10 menit, encerkan dengan *dapar fosfat pH 7,2* sampai tanda. Masukkan lebih kurang 50 ml ke dalam tabung sentrifuga dan sentrifus selama 15 menit. Pipet 25 ml beningan ke dalam corong pisah 125 ml dan ekstraksi 3 kali tiap kali dengan 25 ml *metilena klorida P*. Saring ekstrak melalui kapas ke dalam labu tentukur 100-ml, bilas penyaring dengan *metilena klorida P*, encerkan dengan *metilena klorida P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm terhadap blangko *metilena klorida P*. Hitung jumlah dalam mg indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dalam kapsul dengan rumus:

$$0,8C \times \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

IODUM Iodine

Perubahan

Iodum [7553-56-2]

I_2

BM 253,81

Iodum mengandung tidak kurang dari 99,8% dan tidak lebih dari 100,5% I_2 .

Pemerian Keping atau granul; berat; hitam keabu-abuan; bau khas; berkilau seperti metal.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam karbon disulfida, dalam kloroform, dalam karbon tetraklorida dan dalam eter; larut dalam etanol dan dalam larutan iodida; agak sukar larut dalam gliserin.

Perubahan

Identifikasi

A. Larutan zat (1 dalam 1000) dalam *kloroform P* dan dalam *karbon disulfida P* berwarna lembayung.

B. Pada larutan jenuh, tambahkan *kanji-kalium iodida LP*: terjadi warna biru. Bila campuran dididihkan warna akan hilang, tetapi timbul lagi setelah campuran dingin, kecuali dididihkan dalam waktu lama.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g zat dalam cawan porselen yang telah ditara, panaskan di atas tangas uap hingga iodium habis menguap dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Klorida atau bromida Tidak lebih dari 0,028%, dihitung sebagai klorida; lakukan penetapan sebagai berikut: Triturat 250 mg serbuk halus dengan 10 ml air, saring. Tambahkan tetes demi tetes *asam sulfat bebas klorida P*, yang telah diencerkan dengan beberapa bagian volume air, hingga warna iodium benar-benar hilang. Tambahkan 5 ml *amonium hidroksida 6 N*, kemudian 5 ml *perak nitrat LP* sedikit demi sedikit. Saring, asamkan filtrat dengan *asam nitrat P*; larutan yang terjadi tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang dibuat dengan jumlah pereaksi yang sama, ditambah dengan 0,10 ml *asam hidroklorida 0,020 N*, tanpa penambahan *asam sulfat P*.

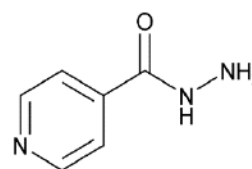
Penetapan kadar Serbukkan dan timbang saksama lebih kurang 500 mg zat dalam labu bersumbat kaca yang telah ditara, tambahkan 1 g *kalium iodida P* yang dilarutkan dalam 5 ml air. Encerkan dengan air hingga lebih kurang 50 ml, tambahkan 1 ml *asam hidroklorida 3 N*. Titrasasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, menggunakan 3 ml indikator *kanji LP*.

Tiap ml *natrium tiosulfat 0,1 N*
setara dengan 12,69 mg I_2

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ISONIAZID

Isoniazid



Asam isonikotinat hidrazida [54-85-3]

$C_6H_7N_3O$

BM 137,14

Isoniazid mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_6H_7N_3O$, dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Pemerian Hablur tidak berwarna atau putih, atau serbuk hablur putih; tidak berbau, perlahan-lahan dipengaruhi oleh udara dan cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform dan sangat sukar larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembeding Isoniazid BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 170° dan 173°.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 10).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

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

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

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan Larutan uji dengan kadar 20 mg per ml dan Larutan baku dengan kadar dua kali dari yang ditetapkan.

Tambahan persyaratan

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

Dapar dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Isoniazid BPFI, isoniasin, isonikotinamida, pikolinohidrazida, dan isonikotinonitril, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar masing-masing lebih kurang 1,0 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Isoniazid BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar [Catatan Kecuali untuk kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 266 nm.] Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara pasangan puncak yang berdekatan tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam Larutan uji; r_s adalah respons puncak isoniazid dari Larutan baku; C_s adalah kadar Isoniazid BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada Tabel. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel. Abaikan semua puncak yang kurang dari 0,05%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Isoniasin	0,50	0,69	0,1
Isoniazid	1,0	1,0	-
Isonikotinamida	1,4	0,70	0,1
Pikolinohidrazida	2,1	1,2	0,1
Isonikotinonitril	3,9	0,74	0,1
Cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	2,0

Perubahan

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

Dapar Buat larutan natrium fosfat monobasa P 13,6 g per liter. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan natrium hidroksida 10 N. Tambahkan trietanolamina P 30 mg per liter.

Fase gerak Campuran *Dapar-metanol P* (95:5). Saring dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isoniazid Klorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 untuk puncak isoniazid dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase isoniazid, $C_6H_7N_3O$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isoniazid dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

TABLET LEPAS LAMBAT ISOSORBID MONONITRAT

Isosorbide Mononitrate Extended-Release Tablets

Tablet Lepas Lambat Isosorbid Mononitrat mengandung Isosorbid Mononitrat, $C_6H_9NO_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid BPFI* Setelah ampul dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat; [Catatan Baku pembanding berikut adalah campuran kering dari suatu zat aktif dan zat tambahan yang sesuai untuk keamanan penggunaan. Untuk penggunaan kuantitatif, hitung konsentrasi zat aktif berdasarkan pada kandungan yang tertera pada etiket.] *Isosorbid Dinirrat Encer BPFI*. *Isosorbid Mononitrat Encer*

BPFI. Senyawa Sejenis *A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis <281>*. Lakukan uji A seperti tertera pada *Identifikasi dalam Tablet Isosorbid Mononitrat*.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P* (95:5).

Penjerap Campuran *Silika gel P*.

Penampak bercak Larutkan 1 g *kanji P* dalam 100 ml air mendidih, dinginkan, tambahkan 0,5 g *kaliun iodida P*, aduk sampai larut.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 120 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 ml *etanol mutlak P*, sonikasi selama 10 menit, sentrifus. Encerkan secara kuantitatif 10 bagian bening dengan 50 bagian *etanol mutlak P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, biarkan lempeng kering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya UV 254 nm dan tandai bercak yang sesuai dengan *Larutan baku*. Semprot bercak dengan penampak bercak dan sinari dengan cahaya UV 254 nm selama lebih kurang 10 menit. Bercak isosorbid mononitrat dan nitrat-nitrat lain terlihat sebagai bercak ungu dengan latar belakang putih sampai ungu muda.

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

Perubahan

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm, tablet diletakkan dalam “*sinker*” berbentuk spiral yang dibuat dari baja tahan karat dengan diameter 0,8 mm, panjang 25,4 cm dengan diameter lingkaran lebih kurang 0,72 cm dan tinggi lebih kurang 2,5 cm.

Waktu: 1 jam, 2 jam, 4 jam, 8 jam, dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran air-metanol P (7:3), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang L/1000 L adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah volume alikot melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang 4 ml-6 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Pada waktu *i* jam, hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, C₆H₉NO₆, yang terlarut (AD_i) dengan rumus:

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

r_U dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada waktu *i* jam; *C_S* adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml media disolusi dalam bejana disolusi pada tiap pengambilan sampel. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, C₆H₉NO₆, yang diambil pada pengambilan sampel sebelumnya dengan rumus:

$$\sum AD \times \left(\frac{V_S}{V_i} \right)$$

AD adalah jumlah dalam mg isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap titik pengambilan sampel; *V_S* adalah volume dalam ml sampel yang diambil; *V_i* adalah volume dalam ml media disolusi dalam bejana disolusi pada setiap pengambilan sampel. Hitung persentase isosorbid mononitrat, C₆H₉NO₆, yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{AD + AR}{L} \right) \times 100$$

AD adalah jumlah dalam mg isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap titik pengambilan sampel; *AR*

adalah jumlah dalam mg isosorbid mononitrat yang diambil pada pengambilan sampel sebelumnya dan *L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Persentase jumlah isosorbid mononitrat, C₆H₉NO₆, yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	15-35
2	28-48
4	43-68
8	65-90
12	tidak kurang dari 80

UJI 2

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi *Uji Disolusi 2*, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 500 ml cairan lambung buatan LP (tanpa enzim).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1 jam, 2 jam, 6 jam, dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah, C₆H₉NO₆, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-metanol P (3:2), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku Lakukan pengenceran *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 60 µg per ml untuk tablet yang mengandung 30 mg isosorbid mononitrat dan 120 µg per ml untuk tablet yang mengandung 60 mg isosorbid mononitrat.

Larutan uji Saring sejumlah volume alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respon puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, C₆H₉NO₆, yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U(i)}}{r_s} \right) \times C_s$$

C_s adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_{U(i)}$ adalah respons puncak dari *Larutan uji* pada tiap pengambilan sampel ke- i dan r_s adalah respons puncak isosorbid mononitrat dari *Larutan baku*. Hitung persentase isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$Waktu = \left\{ C_i [V_0 - ((i-1)V_t)] + \left(\sum_{j=1}^{i-1} C_j V_t \right) \right\} \frac{100}{L}$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan pada tiap titik waktu i , dalam mg per ml; V_0 adalah volume awal dalam ml media; V_t adalah volume sampel dalam ml yang diambil pada tiap pengambilan sampel; C_j adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan dalam mg per ml, pada waktu j , dan L adalah jumlah isosorbid mononitrat dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi <1231>*. Persentase jumlah, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	25-45
2	35-60
6	65-90
12	tidak kurang dari 80

UJI 3

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi *Uji Disolusi 3*, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 500 ml cairan lambung buatan LP (tanpa enzim).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1 jam, 2 jam, 6 jam, dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Masukkan lebih kurang 15,4 g amonium asetat P dan 11,5 ml asam asetat P ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 500 ml air, atur pH hingga 4,7 dengan penambahan asam asetat P. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran air-metanol P-Dapar (6:3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Isosorbid Mononitrat Encer BPFI, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap

dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per ml.

Larutan baku Untuk tablet yang mengandung 60 mg isosorbid mononitrat, gunakan *Larutan baku persediaan* tanpa pengenceran. Untuk tablet yang mengandung 30 mg isosorbid mononitrat, pipet 25 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 μ m.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung kadar dalam mg per ml isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U(i)}}{r_s} \right) \times C_s$$

C_s adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_{U(i)}$ adalah respons puncak *Larutan uji* pada titik waktu i ; r_s adalah respons puncak *Larutan baku*. Hitung persentase isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$Waktu = \left\{ C_i [V_0 - ((i-1)V_t)] + \left(\sum_{j=1}^{i-1} C_j V_t \right) \right\} \frac{100}{L}$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan pada tiap titik waktu i , dalam mg per ml; V_0 adalah volume awal dalam ml media; V_t adalah volume sampel dalam ml yang diambil pada tiap pengambilan sampel; C_j adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan dalam mg per ml, pada waktu j dan L adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi <1231>*. Persentase jumlah, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	20-40
2	30-50
6	70-90
12	tidak kurang dari 85

Tambahan persyaratan

UJI 4

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi Uji Disolusi 4, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 500 ml natrium klorida P 0,2% dalam asam hidroklorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm, dengan 'sinker' keranjang (lihat gambar 2a pada lampiran Uji Disolusi <1231>).

Waktu: 1 jam, 2 jam, 6 jam, dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran air-metanol P (820:180), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Isosorbid Mononitrat Encer BPFI, larutkan dalam Media disolusi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Media disolusi hingga kadar lebih kurang L/500. L adalah jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm, kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung kadar dalam mg per ml isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dari bejana pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U(i)}}{r_s} \right) \times C_s$$

$r_{U(i)}$ adalah respons puncak Larutan uji pada titik waktu i ; r_s adalah respons puncak Larutan baku; C_s adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml Larutan baku. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

Hasil 1

$$C_1 \times V \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

Hasil 2

$$\{[C_2 \times (V - V_s)] + (C_1 \times V_s)\} \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

Hasil 3

$$\{[C_3 \times [V - (2 \times V_s)]] + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

Hasil 4

$$\{[C_4 \times [V - (3 \times V_s)]] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_s]\} \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang diambil pada tiap titik waktu i , dalam mg per ml; V adalah volume media (500 ml); V_s adalah volume sampel dalam ml yang diambil dari media dan L adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada Tabel Penerimaan 2 dalam Uji Disolusi <1231>. Persentase jumlah, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Titik waktu (i)	Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	1	20-40
2	2	30-55
3	6	60-90
4	12	tidak kurang dari 85

UJI 5

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi Uji Disolusi 5, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 900 ml asam hidroklorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm, dengan 'sinker' berbentuk helik.

Waktu: 1 jam, 2 jam, 4 jam, 6 jam, dan 10 jam.

Lakukan penetapan jumlah, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran air-metanol P (850:150), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Isosorbid Mononitrat Encer BPFI, larutkan dalam Media disolusi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Media disolusi hingga kadar lebih kurang 0,033 mg per ml. Tambahkan Media disolusi sampai 60% volume, kocok selama 30 menit, sonikasi selama 5 menit dan encerkan dengan Media disolusi sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Isosorbid Mononitrat Encer BPFI, larutkan dalam Media disolusi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Media disolusi hingga kadar lebih kurang 0,067 mg per ml. Tambahkan Media disolusi sampai 60% volume, kocok selama 30 menit, sonikasi selama 5 menit dan encerkan dengan Media disolusi sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm, kolom 4 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Pada waktu *i* jam, hitung kadar dalam mg per ml isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dari bejana pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U(i)}}{r_s} \right) \times C_s$$

$r_{U(i)}$ adalah respons puncak *Larutan uji* pada titik waktu *i*; r_s adalah respons puncak *Larutan baku*; C_s adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

Hasil 1

$$C_1 \times V \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

Hasil 2

$$[(C_2 \times V) + (C_1 \times V_s)] \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

Hasil 3

$$\{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

Hasil 4

$$\{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_s]\} \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

Hasil 5

$$\{(C_5 \times V) + [(C_4 + C_3 + C_2 + C_1) \times V_s]\} \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang diambil pada tiap titik waktu *i*, dalam mg per ml; *V* adalah volume media (900 ml); V_s adalah volume sampel dalam ml yang diambil dari media dan *L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Persentase jumlah, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Titik waktu (i)	Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	1	20-40
2	2	30-50
3	4	50-70
4	6	65-85
5	10	tidak kurang dari 80

UJI 6

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi *Uji Disolusi* 6, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi, Alat tipe, Waktu, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Kesesuaian sistem, dan **Sistem kromatografi** Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung kadar dalam mg per ml isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dari bejana pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U(i)}}{r_s} \right) \times C_s$$

$r_{U(i)}$ adalah respons puncak *Larutan uji* pada titik waktu *i*; r_s adalah respons puncak *Larutan baku*; C_s adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

Hasil 1

$$C_1 \times V \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

Hasil 2

$$[(C_2 \times V) + (C_1 \times V_s)] \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

Hasil 3

$$\{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

Hasil 4

$$\{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_s]\} \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

Hasil 5

$$\{(C_5 \times V) + [(C_4 + C_3 + C_2 + C_1) \times V_s]\} \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang diambil pada tiap titik waktu *i*, dalam mg per ml; *V* adalah volume media (900 ml); V_s adalah volume sampel dalam ml yang diambil dari media dan *L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada Tabel Penerimaan 2 dalam Uji Disolusi <1231>. Persentase jumlah, $C_6H_5NO_6$, yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Titik waktu (i)	Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	1	15-35
2	2	30-50
3	4	50-70
4	8	75-95
5	12	tidak kurang dari 80

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keseragaman kandungan*. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali gunakan 1 tablet sebagai pengganti serbuk tablet dalam *Larutan uji*.

Perubahan

Cemaran organik

UJI 1

Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0 %. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran toluena *P*-etil asetat *P*-isopropil alkohol *P* (53:32:15).

Penjerap Silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,0125 mg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml.

Larutan baku 3 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg *isosorbid mononitrat*, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 20,0 ml *asetonitril P*, sonikasi selama 10 menit, sentrifus. Larutan mengandung *isosorbid mononitrat* lebih kurang 5 mg per ml. Gunakan beningan.

Penampak bercak Larutkan 1,25 g kalium permanganat *P* dan 10 g natrium hidroksida *P* dalam 500 ml air. Larutan ini dibuat segar untuk tiap lempeng. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 5 menit.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, keringkan lempeng dengan udara hangat selama lebih kurang 10 menit, masukkan lempeng dalam penampak bercak dan panaskan lempeng pada suhu 105° selama 5 menit. Beberapa bercak pada kromatogram *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai dengan bercak pada

kromatogram semua *Larutan baku* tidak lebih intensif dari bercak pada kromatogram *Larutan baku 3* [Catatan Harga R_f *isosorbid* dan *isosorbid mononitrat* berturut-turut lebih kurang 0,2 dan 0,6.] Jika intensitas bercak pada kromatogram *Larutan uji* hampir sama seperti bercak pada kromatogram *Larutan baku 3*, encerkan *Larutan uji* dengan *asetonitril P* (1:1), ulangi uji dan bandingkan intensitas bercak *isosorbid* dari enceran *Larutan uji* dengan intensitas bercak yang diperoleh dari semua *Larutan baku*, yang telah dikoreksi tingkat persentasenya sesuai pengenceran *Larutan uji*.

UJI 2

Senyawa sejenis *A isosorbid mononitrat*; *isosorbid dinitrat* masing-masing tidak lebih dari 0,25%. Total cemaran lain tidak lebih dari 0,25%; Total cemaran termasuk senyawa sejenis *A isosorbid mononitrat* dan *isosorbid dinitrat* tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-metanol *P* (75:25), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku Isosorbid dinitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan baku persediaan Pipet *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan* dan *Larutan baku Isosorbid dinitrat persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan air hingga kadar masing-masing 6,0 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* setara dengan lebih kurang 24 mg *isosorbid mononitrat*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku persediaan* dan 20 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 20 ml *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg *isosorbid mononitrat*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 40 ml *metanol P*, sonikasi selama lebih kurang 30 menit dengan pendinginan. Hangatkan sampai suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus pada lebih kurang 3000 rpm selama 10 menit. Pipet 10 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air

sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan kesesuaian sistem**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,0. [Catatan Waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat, isosorbid mononitrate, dan isosorbid dinitrat berturut-turut lebih kurang 0,9; 1,0 dan 5,6.] Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10% untuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat dalam tablet dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak **Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat** atau **isosorbid dinitrat** dari **Larutan uji**; r_S adalah respons puncak **Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat BPFI** atau **Isosorbid Dinitrat BPFI** dari **Larutan baku**; C_S adalah kadar **Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat BPFI** atau **Isosorbid Dinitrat Encer BPFI** dalam µg per ml **Larutan baku**; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml **Larutan uji** berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran lain (selain senyawa sejenis A isosorbid mononitrat atau isosorbid dinitrat) dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T} \right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari **Larutan uji**; r_T adalah jumlah semua respons puncak dari **Larutan uji**.

Perubahan

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

Fase gerak Campuran air-metanol *P* (8:2), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian

menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada **Kromatografi <931>**.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah **Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI**, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan baku B Timbang saksama sejumlah **Isosorbid Mononitrat Encer BPFI**, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air, tambahkan sejumlah volume **metanol P** lebih kurang 20% dari volume labu, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah **Isosorbid Mononitrat Encer BPFI** setara dengan lebih kurang 30 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Larutkan dalam air, tambahkan 10 ml **Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat**, tambahkan 50 ml **metanol P**, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung isosorbid mononitrat dan senyawa sejenis A isosorbid mononitrat berturut turut lebih kurang 0,12 mg per ml dan 0,006 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml **metanol P**, sonikasi selama lebih kurang 30 menit dengan pendinginan. Hangatkan sampai suhu ruang, encerkan dengan **metanol P** sampai tanda. Sentrifus pada lebih kurang 3000 rpm selama 10 menit. Pipet 10 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 0,12 mg per ml. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,45µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan kesesuaian sistem**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku B**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) **Larutan baku B** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung **persentase** isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku B*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 20° dan 30°.

Perubahan

Penandaan Jika dilakukan lebih dari 1 *Uji disolusi* pada etiket harus dicantumkan *Uji disolusi* yang digunakan jika tidak menggunakan *Uji 1*

KALIUM PERMANGANAT Potassium Permanganate

KMnO₄ [7722-64-7]

BM 158,03

Kalium Permanganat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, KMnO₄, dihitung terhadap zat kering.

[Perhatian Penanganan kalium permanganat harus hati-hati, dapat terjadi ledakan yang berbahaya bila terjadi kontak dengan zat organik atau zat mudah teroksidasi baik sebagai larutan atau dalam keadaan kering.]

Pemerian Hablur; ungu tua, hampir tidak tembus oleh cahaya yang diteruskan dan berwarna biru metalik mengkilap oleh cahaya yang dipantulkan, kadang-kadang disertai warna merah tembaga tua; stabil di udara.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam air mendidih.

Identifikasi Larutan pekat berwarna merah lembayung tua dan larutan sangat encer berwarna merah muda; menunjukkan reaksi *Permanganat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam.

Zat tak larut Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 150 ml air yang telah dihangatkan hingga suhu tangas uap, saring segera dengan krus penyaring porositas medium yang telah ditara. Cuci penyaring tiga kali, tiap kali dengan 50 ml air hangat, keringkan krus penyaring dan residu pada suhu 105° selama 3 jam: residu tidak lebih dari 4 mg.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml. Tambahkan untuk tiap mg kalium permanganat 2,13 mg *natrium oksalat P* yang ditimbang saksama dan telah dikeringkan pada suhu 110° hingga bobot tetap. Tambahkan 150 ml air dan 20 ml *asam sulfat 7 N*, panaskan hingga suhu lebih kurang 80°, titrasi kelebihan asam oksalat dengan *kalium permanganat 0,03 N LV*, hitung jumlah dalam mg kalium permanganat, KMnO₄, dalam zat dengan rumus:

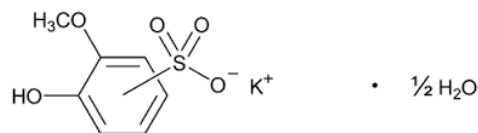
$$[(F_1 \times W_S) - (V_S \times N \times F_2)] \times (100/W)$$

F_1 adalah faktor kesetaraan kalium permanganat 0,4718 mg untuk 1 mg natrium oksalat; W_S adalah bobot natrium oksalat yang digunakan dalam mg; V_S adalah volume titran yang digunakan dalam ml; N adalah normalitas titran yang digunakan dalam mEq per ml; F_2 adalah faktor kesetaraan kalium permanganat 31,61 mg per mEq dan W adalah bobot zat uji dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Perubahan judul monografi

KALIUM GUAIAKOLSULFONAT Potassium Guaiacolsulfonate



Perubahan

Kalium hidroksimetoksibenzensulfonat hemihidrat [78247-49-1]

<i>Kalium hidroksimetoksibenzensulfonat anhidrat</i>	
C ₇ H ₇ KO ₅ S · ½H ₂ O	BM 251,30
C ₇ H ₇ KO ₅ S	BM 242,30

Kalium guaiakolsulfonat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₇H₇KO₅S, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur putih; tidak berbau; rasa pahit. Oleh pengaruh udara dan cahaya, warna perlahan-lahan menjadi merah muda; larutan dalam air memberikan reaksi netral terhadap *lakmus P*.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding *Kalium Guaiakolsulfonat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 18 jam dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kalium Guaiakolsulfonat BPFI* pada daerah spektrum antara 7 µm dan 13 µm.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per ml yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kalium Guaiakolsulfonat BPFI*.

C. Larutan zat (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Kalium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,0%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj.

Sulfat Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 20) tambahkan 5 tetes *barium klorida LP* dan asamkan dengan *asam hidroklorida P*; tidak terbentuk kekeruhan dalam 1 menit.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 1 ml *asam asetat 1 N*, encerkan dengan air hingga 25 ml.

Perubahan

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Guaiakolsulfonat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Blangko* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Blangko campuran air dan *dapar fosfat pH 7,0* (1 dalam 10).

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dalam 400 ml air dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 279 nm. Hitung *persentase* kalium guaiakolsulfonat, $C_7H_7KO_5S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{A_u}{A_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times 100$$

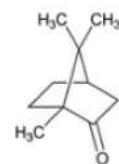
A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Kalium Guaiakolsulfonat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

Tambahan persyaratan

Penandaan Pada etiket dicantumkan bentuk anhidrat.

KAMFER Camphor



Perubahan

2-Bornanon [76-22-2]
 $C_{10}H_{16}O$

BM 152,23

Kamfer adalah suatu keton yang diperoleh dari *Cinnamomum camphora* (Linne) Nees et Ebermaier (Fam *Lauraceae*) (kamfer alam) atau dibuat secara sintetik (kamfer sintetik).

Pemerian Hablur, granul atau masa hablur; putih, atau tidak berwarna; jernih; bau khas tajam; rasa pedas dan aromatik; menguap perlahan-lahan pada suhu ruang; bobot jenis lebih kurang 0,99.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter; mudah larut dalam karbon disulfida, dalam heksana, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap.

Jarak lebur <1021> Antara 174° dan 179°.

Rotasi jenis <1081> Antara +41° dan +43° untuk kamfer alam; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml dalam *etanol P*. Kamfer sintetik, tidak optik aktif.

Tambahan persyaratan

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml dalam *heksana P*.

Sisa senyawa tidak mudah menguap Tidak lebih dari 0,05 %; lakukan penetapan dengan cara panaskan 2,0 g zat dalam cawan yang telah ditara di atas tangkap uap hingga tersublimasi sempurna. Keringkan residu pada suhu 120° selama 3 jam, dinginkan dan timbang: bobot tidak lebih dari 1,0 mg.

Halogen Tidak lebih dari 0,035%; campur 100 mg zat yang telah dihaluskan dengan 200 mg natrium peroksida (Na_2O_2 ; 90-95%) dalam tabung reaksi kaca keras bersih, kering, diameter dalam lebih kurang 25 mm dan panjang 20 cm. Gantung tabung dengan sudut lebih kurang 45° dengan menjepit tabung pada ujung atas dan panaskan tabung perlahan-lahan, mulai dekat ujung atas sampai bagian bawah hingga pembakaran sempurna. Larutkan residu dalam 25 ml air hangat, asamkan dengan *asam nitrat P* dan saring ke dalam tabung lain. Cuci tabung reaksi dan penyaring 2 kali, tiap kali dengan 10 ml air panas. Tambahkan hasil cucian ke dalam filtrat. Pada filtrat tambahkan 0,50 ml *perak nitrat 0,10 N*, encerkan dengan air hingga 50 ml: larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari blangko yang dibuat dengan jumlah pereaksi yang sama ditambah 0,050 ml *asam hidroklorida 0,020 N*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindarkan dari panas berlebihan.

Tambahan pesyaratan

Penandaan Pada etiket dicantumkan berasal dari sumber alam atau sintetik.

KAOLIN RINGAN **Light Kaolin**

Kaolin ringan adalah aluminium silika hidrat alam; bebas dari sebagian besar cemaran dengan cara elutriasi dan dikeringkan; mengandung zat pendispersi yang sesuai.

Pemerian Serbuk putih, ringan; tidak mengandung butiran kasar; tidak atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam asam mineral.

Perubahan

Identifikasi

A. Ke dalam krus logam, masukkan 0,5 g zat, tambahkan 1 g *kalium nitrat P* dan 3 g *natrium karbonat P*, panaskan hingga campuran melebur, biarkan dingin. Masukkan 20 ml air mendidih ke dalam residu, kocok dan saring. Bilas residu dengan 50 ml air dan tambahkan 1 ml *asam hidroklorida P* dan 5 ml air, kocok dan saring kembali. Masukkan 1 ml larutan *natrium hidroksida P 42%* ke dalam filtrat, saring. Pada filtrat tambahkan 3 ml larutan *amonium klorida P 10,7%*; terbentuk endapan seperti gelatin.

B. Menunjukkan reaksi *silikat* sebagai berikut: timbang lebih kurang 0,25 g zat, masukkan ke dalam krus timbal atau krus platina, tambahkan 10 mg *natrium florida P* dan beberapa tetes *asam sulfat P*, aduk dengan bantuan kawat tembaga hingga terbentuk campuran yang kental. Tutup wadah dengan lapisan plastik transparan, tambahkan setetes air dan panaskan dengan hati-hati: terbentuk lingkaran putih dengan cepat disekitar tetesan air.

C. Gerus 2 g zat dengan 2 ml air: terbentuk campuran yang mudah mengalar.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Perubahan

Susut pemijaran <1111> Tidak lebih dari 15,0%. Lakukan pemijaran pada suhu 600°, menggunakan 1 g zat.

Perubahan

Klorida <361> Tidak lebih dari 330 bpj; Lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 1,0 g zat dengan 80 ml air dan 20 ml *asam nitrat 2 N* menggunakan kondensor refluks selama 5 menit, dinginkan dan saring. 15 ml filtrat memenuhi *Uji batas klorida* <361>.

Arsen <321> *Metode III* Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan dengan mendispersikan 500 mg zat dalam 25 ml air.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 12 ml larutan yang dibuat sebagai berikut: Refluks 6,0 g zat dalam 70 ml air dan 10 ml *asam hidroklorida P* di atas tangas air selama 15 menit dan saring. Pada 40 ml filtrat tambahkan 0,5 ml *asam nitrat P* dan uapkan hingga hampir kering. Tambahkan 20 ml air, 2 g *amonium klorida P*, dan 2 g *amonium tiosianat P*. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml campuran *amilalkohol P-eter P* volume sama. Pada lapisan air tambahkan 2 g *asam sitrat P* dan encerkan dengan air hingga 60 ml. Gunakan *Larutan baku timbal (1 bpj)* sebagai pembanding.

Perubahan

Partikel kasar Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan 5 g zat ke dalam tabung tertutup, (ukuran lebih kurang 35 mm x 16 cm), tambahkan 60 ml larutan *natrium pirofosfat P 1%*, kocok baik-baik dan diamkan selama 5 menit. Pipet 50 ml pada lebih kurang 5 cm di bawah permukaan cairan. Pada sisa cairan, tambahkan 50 ml air, kocok, diamkan selama 5 menit dan pipet 50 ml seperti yang dilakukan sebelumnya. Ulangi dengan cara yang sama dan kumpulkan suspensi hingga diperoleh 400 ml. Pindahkan sisa cairan ke dalam cawan penguap dan uapkan di atas tangas air hingga kering, kemudian keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

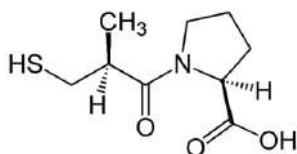
Partikel halus Dispersikan 5 g zat dalam 250 ml air dengan pengocokan kuat selama 2 menit dalam labu bertutup, tuang segera ke dalam tabung kaca diameter 5 cm dan pipet 20 ml ke dalam cawan kaca. Uapkan hingga kering dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Biarkan sisa suspensi pada suhu 20° selama 4 jam dan pipet 20 ml tepat 5 cm di bawah permukaan, tanpa mengganggu sedimen pindahkan ke dalam cawan kaca. Uapkan hingga kering dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Bobot sisa bagian kedua tidak kurang dari 70% terhadap bobot sisa bagian pertama.

Perubahan

Zat terlarut Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: refluks 2 g zat dalam 100 ml *asam hidroklorida 0,2 N* selama 5 menit, dinginkan dan saring. Uapkan 50 ml filtrat hingga kering dan pijarkan residu pada suhu 600° selama 30 menit.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPTOPRIL Captopril



Perubahan

1-[(2S)-3-Merkapto-2-metilpropionil]-L-prolina
[62571-86-2]
 $C_9H_{15}NO_3S$ **BM 217,29**

Kaptopril mengandung tidak kurang dari 97,5 % dan tidak lebih dari 102,0 %, $C_9H_{15}NO_3S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih; bau khas seperti sulfida. Melebur pada suhu 104° sampai 110°.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metanol, dalam etanol, dan dalam kloroform.

Perubahan

Baku pembanding *Kaptopril BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Kaptopril disulfida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

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

Rotasi jenis <1081> Antara -125° dan -134°, lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol mutlak P* yang mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0 %; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

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

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Hilangkan persyaratan

Zat sejenis Tidak lebih dari 0,1 %. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Cemaran (Asam 3-merkaptopropionat).

Pereaksi sililasi Buat larutan tert-butildimetilklorosilan dalam N-metil-N-tert-butildimetil sililtri fluoroasetamida (1 dalam 100).

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 0,4 ml asam 3-merkaptopropionat ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *metilena klorida P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Garam* dari *Asam 3-merkaptopropionat* dan 1,2-Difeniletilamina *BPFI*, larutkan dalam *metilena klorida P* dan encerkan dengan *metilena klorida P* hingga kadar lebih kurang 12 mg per ml. [Catatan Buat segar bila hendak digunakan. Larutan ini stabil selama lebih kurang 5 jam].

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, pertahankan suhu pada lebih kurang 310° dan kolom kapiler silika 0,32 mm x 15 mm dilapisi 1 µm fase diam G27 dan pemisahan sistem injeksi dilapisi dengan wol kaca yang telah disililasi dengan perbandingan pemisahan lebih kurang 25:1, pertahankan suhu lebih kurang 250°. Pertahankan suhu kolom pada 125° selama 11 menit setelah penyuntikan, naikan suhu 30° per menit hingga 300° dan pertahankan selama 8 menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dan laju alir lebih kurang 1,7 ml per menit pada 125°, selanjutnya laju alir lebih kurang 25 ml per menit.

Prosedur Pada dua tabung vial yang bertutup ulir masukkan masing-masing 0,5 ml *metilena klorida P*. Tambahkan 25,0 µl *Larutan baku* pada salah satu tabung. Masukkan lebih kurang 100 mg kaptopril pada tabung kedua dan campur. Tambahkan 15,0 µl *Larutan baku internal* dan 0,4 ml *Pereaksi sililasi* pada tiap tabung, tutup rapat tabung dengan penutup ulir dan campur hati-hati dengan pengocok vortex. Letakkan tabung pada lempeng pemanas pada suhu 60° selama 30 menit, angkat dan biarkan dingin. Suntikkan 1,0 µl *Larutan baku* ke dalam kromatograf dan rekam luas puncak dari larutan baku internal dan garam dari asam 3-merkaptopropionat dan 1,2-difenil-etilamina (*MMPA*). Perbandingan simpangan baku relatif luas puncak *MMPA* dan luas

puncak larutan baku internal pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif derivat silil dari larutan baku internal dan derivat silil dari MMPA berturut-turut adalah lebih kurang 0,85 dan 1,0. Dengan cara yang sama suntikkan sejumlah volume 1,0 µl *Larutan uji*. Hitung persentase asam 3-merkpto-2-metilpropanoat dalam kaptopril dengan rumus:

$$\left(\frac{120,17}{317,45}\right)\left(\frac{2,5C}{W}\right)\left(\frac{R_u}{R_s}\right)$$

120,17 dan 317,45 berturut-turut adalah bobot molekul asam 3-merkpto-2-metilpropanoat dan MMPA; C adalah kadar *Garam dari Asam 3-merkpto-2-metilpropanoat* dan 1,2-Difeniletilamina BPFi dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot kaptopril dalam mg; R_s dan R_u berturut-turut adalah perbandingan luas puncak asam 3-merkpto-2-metilpropanoat dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A Buat campuran tetrahidrofluran dalam metanol P (9 dalam 100), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat larutan asam fosfat (1 dalam 2000), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A*-*Larutan B* (33:67). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama Kaptopril BPFi, Kaptopril disulfida BPFi, dan asam 3-asetiltio-2-metilpropanoat, larutkan dan encerkan dalam metanol P hingga kadar masing-masing 0,1 mg per ml. Pipet larutan ini, encerkan dengan metanol P hingga kadar masing-masing 10 µg per ml.

Larutan baku [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah.] Timbang saksama sejumlah Kaptopril disulfida BPFi, larutkan dan encerkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah.] Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda dan segera digunakan

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak kaptopril dan asam 3-asetiltio-2-metilpropanoat tidak kurang dari 3,0; waktu retensi relatif kaptopril, asam 3-asetiltio-2-metilpropanoat dan kaptopril disulfida berturut-turut 0,32; 0,42 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kaptopril disulfida dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak kaptopril disulfida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar Kaptopril disulfida BPFi dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar kaptopril dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Kaptopril disulfida tidak lebih dari 1,0%. Bandingkan respons puncak selain pelarut, kaptopril dan kaptopril disulfida dari *Larutan uji* dengan respons puncak utama *Larutan baku*: respons puncak masing-masing cemaran tidak lebih dari 40% respons puncak utama *Larutan baku* (0,2%), total semua respons puncak cemaran tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku* (0,5%).

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Titran kalium iodat 0,1 N LV. Larutkan 3,567 g kalium iodat P yang telah dikeringkan pada 110° hingga bobot tetap, dalam air hingga 1000,0 ml.

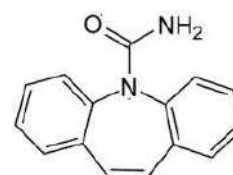
Prosedur Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bertutup kaca berisi 100 ml air, larutkan, tambahkan 10 ml asam sulfat 3,6 N, 1 g kalium iodida P dan 2 ml kanji LP. Titrasi dengan *Titran kalium iodat 0,1 N LV* sampai warna biru lemah yang bertahan selama tidak kurang dari 30 detik. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap ml kalium iodat 0,1 N
setara dengan 21,73 mg $C_9H_{15}NO_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KARBAMAZEPIN

Carbamazepine



5H-Dibenz[b,f]azepina-5-karboksamida [298-46-4]
 $C_{15}H_{12}N_2O$ BM 236,27

Karbamazepin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{15}H_{12}N_2O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam aseton.

Perubahan

Baku pembeding Karbamazepin BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI; Senyawa Sejenis B Karbamazepin BPFI.*

Perubahan

Identifikasi

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

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

Difraksi sinar-X <811> Difraksi sinar-X menunjukkan pola yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFI*.

Perubahan

Keasaman Tambahkan 2,0 g zat ke dalam 40,0 ml air, kocok selama 15 menit dan saring melalui kertas saring. Pipet 10,0 ml filtrat, tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP* sebagai indikator, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV*. Lakukan penetapan blangko dan koreksi jika perlu: tidak lebih dari 1,0 ml *natrium hidroksida 0,01 N* diperlukan untuk tiap 1,0 g karbamazepin.

Kebasaan Pada 10,0 ml filtrat di atas tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *asam hidroklorida 0,01 N LV*, lakukan penetapan blangko dan koreksi jika perlu: tidak lebih dari 1,0 ml *asam hidroklorida 0,01 N* diperlukan untuk setiap 1,0 g zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

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

Perubahan

Klorida dan sulfat <361> *Klorida* Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dalam 20,0 ml air, dididihkan selama 10 menit, dinginkan, tambahkan air hingga 20,0 ml dan saring: 10,0 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 0,10 ml *asam hidroklorida 0,020 N*.

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

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,2% untuk cemaran tunggal dan tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran total dengan menggunakan *Cara I* dan *II*.

Cara I

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan resolusi Timbang sejumlah fenitoin dan Karbamazepin BPFI, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,6 mg per ml dan 0,2 mg per ml. Encerkan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 60 µg per ml dan 20 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Karbamazepin BPFI, larutkan dalam *metanol P*. Encerkan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 4,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. [Catatan Cuci kolom dengan 50 hingga 100 ml *metanol P*, sebelum dan sesudah di gunakan.] Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fenitoin dan karbamazepin tidak kurang dari 2,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif fenitoin dan karbamazepin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur respons puncak. Hitung persentase tiap puncak selain puncak karbamazepin dalam zat, dengan rumus:

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

C_s adalah kadar Karbamazepin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar karbamazepin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak selain puncak karbamazepin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cara II

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P*-asetonitril *P* (10:7:3), saring dan awaudarkan. Jika

perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan resolusi Timbang sejumlah iminostilbena dan *Karbamazepin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 12,5 µg per ml dan 5,0 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 4,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak karbamazepin dan iminostilbena tidak kurang dari 10,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif karbamazepin dan iminostilbena berturut-turut adalah lebih kurang 0,3 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase tiap puncak selain puncak karbamazepin dalam zat uji dengan rumus:

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

C_s adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar karbamazepin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak selain puncak karbamazepin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI*; *Senyawa sejenis A Karbamazepin BPFI*, dan *Senyawa sejenis B Karbamazepin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sejumlah 50% volume akhir dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing 0,02 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar masing-masing 0,002 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* sejumlah 50% volume akhir, encerkan dengan air hingga diperoleh kadar 1,0 mg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,02 µm atau yang sesuai. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak senyawa sejenis A karbamazepin dan karbamazepin tidak kurang dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran spesifik dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak masing-masing baku pembanding yang sesuai dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar baku pembanding yang sesuai dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar karbamazepin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran tidak spesifik dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran tidak spesifik dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak karbamazepin dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar karbamazepin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A karbamazepin	0,96	0,2
Karbamazepin	1,00	-
Senyawa sejenis B karbamazepin	1,45	0,2
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran	-	0,5
Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%		

Perubahan

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

Larutan A Tambahkan 0,5 ml *triethylamina P* dan 0,5 ml *asam format P* dan air hingga 1000 ml.

Larutan B Tambahkan 0,25 ml *asam format P* dengan *metanol P* hingga 1000 ml.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (50:50).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* sejumlah 50% volume akhir, encerkan dengan air hingga diperoleh kadar 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sejumlah 50% volume akhir, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,2 µm atau yang sesuai.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sejumlah 50% volume akhir, encerkan dengan air hingga kadar masing-masing 0,02 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar karbamazepin dan senyawa sejenis A karbamazepin masing-masing lebih kurang 0,002 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 1,8 µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 40°. Laju alir lebih kurang 0,3 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	80	20
3,0	80	20
12,0	60	40
18,0	45	55
20,0	45	55
20,1	80	20
23,0	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak senyawa sejenis A karbamazepin dan karbamazepin tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: faktor ikutan* tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan

Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak karbamazepin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar karbamazepin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL KARBAMAZEPIN Carbamazepine Oral Suspension

Suspensi Oral Karbamazepin mengandung karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Karbamazepin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI*; *Senyawa Sejenis B Karbamazepin BPFI*.

Tambahan persyaratan Identifikasi

A. Masukkan 5 ml suspensi oral ke dalam corong pisah yang berisi 20 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan ekstraksi dengan 25 ml *kloroform P*. Lewatkan ekstrak melalui kertas saring yang berisi *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala. Bilas *natrium sulfat anhidrat* dengan 10 ml *kloroform P* dan tambahkan bilasan ke dalam ekstrak. Uapkan ekstrak *kloroform* dengan bantuan aliran *nitrogen P* sampai kering. Larutkan residu dalam 10 ml *metilena klorida P*. Spektrum serapan inframerah larutan ini menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFI*.

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

Batas mikroba <51> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 1×10^2 koloni per g, uji terhadap *Salmonella sp* dan *Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Penqencer, dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI, Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI, dan Senyawa Sejenis B Karbamazepin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Penqencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,002 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral yang baru dikocok setara dengan lebih kurang 50 mg karbamazepin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 35 ml *Penqencer*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit, sonikasi selama lebih kurang 2 menit, encerkan dengan *Penqencer* sampai tanda dan kocok selama 5 menit, saring melalui penyaring dengan porositas 0,2 µm. Larutan ini mengandung 1,0 mg per ml. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A karbamazepin dan karbamazepin tidak kurang dari 1,7; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B karbamazepin, dalam suspensi oral dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B karbamazepin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Senyawa sejenis B Karbamazepin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar karbamazepin dalam mg per ml *Larutan uji* dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran tidak spesifik dalam suspensi oral dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran tidak spesifik dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak karbamazepin dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar karbamazepin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-

masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A karbamazepin	0,96	-
Karbamazepin	1,00	-
Senyawa sejenis B karbamazepin	1,45	0,2
Masing-masing cemaran tidak spesifik	-	0,2
Total Cemaran	-	0,5

Abaikan respons puncak cemaran yang lebih kecil dari 0,05%.

Perubahan

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

Larutan A Tambahkan 0,5 ml *trietilamina P* dan 0,5 ml *asam format P* ke dalam 1000 ml air.

Larutan B Tambahkan 0,25 ml *asam format P* ke dalam 1000 ml *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penqencer Gunakan *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Penqencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah volume suspensi oral yang baru dikocok setara dengan lebih kurang 20 mg karbamazepin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 140 ml *Penqencer*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit, sonikasi selama lebih kurang 2 menit, encerkan dengan *Penqencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,2 µm.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Penqencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,002 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 1,8 µm Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,3 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	80	20
3,0	80	20
12,0	60	40
18,0	45	55
20,0	45	55
20,1	80	20
23,0	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A karbamazepin dan karbamazepin tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, dalam suspensi oral dengan rumus:

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

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

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, hindari pembekuan dan panas berlebih.

TABLET KARBAMAZEPIN Carbamazepine Tablet

Tablet Karbamazepin mengandung karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 108,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Karbamazepin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI*; *Senyawa Sejenis B Karbamazepin BPFI*; *9-Metilakridina BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 250 mg karbamazepin, masukkan ke dalam gelas piala 50 ml, tambahkan 15 ml *aseton P*, dididihkan selama 5 menit. Saring selagi panas ke dalam gelas piala kedua, cuci penyaring 2 kali, tiap kali dengan 5 ml *aseton P* panas. Uapkan dengan aliran *nitrogen P* hingga lebih kurang 5 ml dan dinginkan dalam tangas es sampai terbentuk hablur. Saring hablur, cuci dengan 3 ml *aseton P* dinginkan dan keringkan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 30 menit: Spektrum serapan inframerah hablur yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFI*.

Tambahan persyaratan

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

Hilangkan persyaratan

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Serbukkan 20 tablet dan timbang saksama lebih kurang 1,5 g serbuk dalam cawan penguap yang telah ditara. Lakukan pengeringan pada suhu 120° selama 2 jam.

Perubahan

Disolusi <1231>

UNTUK TABLET KUNYAH 100 mg

UJI 1 Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 1.

Media disolusi: 900 ml air yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 1%.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu : 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Karbamazepin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 288 nm. [Catatan Dapat digunakan sejumlah *metanol P* tidak lebih dari 1% dari jumlah volume akhir *Larutan baku* untuk melarutkan karbamazepin.] Hitung persentase karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, yang terlarut dengan rumus :

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per ml *larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*; L adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan *Tabel Penerimaan* seperti tertera pada *Uji Disolusi <1231>*, dengan pengecualian sebagai berikut: pada S_2 tidak satu unit pun yang kurang dari Q-5%; pada S_3 tidak satu unit pun yang kurang dari Q-10% dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang kurang dari Q-5%.

UNTUK TABLET 200 MG

UJI 2 Jika memenuhi uji ini, pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 2.

Media disolusi, *Alat* dan *Prosedur* lakukan seperti tertera pada Uji 1.

Waktu : 15 dan 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, yang terlarut seperti

tertera pada Uji 1. Hitung kadar (C_i) karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, yang terlarut dari setiap labu pada masing-masing waktu sampling (i) dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Karbamazepin BPFI dalam mg per ml larutan baku. Hitung persentase karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, yang terlarut pada masing-masing waktu sampling (i) dengan rumus:

$i = 15 \text{ menit}$

$$C_i \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$i = 60 \text{ menit}$

$$[(C_2 \times V_2) + (C_1 \times V_S)] \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_1 adalah kadar Karbamazepin BPFI dalam mg per ml pada waktu sampling 1; V adalah volume Media disolusi (900 ml); L adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; V_2 adalah volume Media disolusi dalam ml pada waktu sampling 2; V_S adalah volume Larutan uji pada setiap waktu sampling. Toleransi Lihat Tabel 1.

Tabel 1

Sampling	Waktu (menit)	Jumlah zat terlarut
1	15	45% - 75%
2	60	Tidak kurang dari 75%.

Gunakan Tabel Penerimaan 2 seperti tertera pada Uji disolusi <1231> dengan pengecualian berikut: untuk waktu 15 menit, pada L2 tidak satu unit pun yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; pada L3, tidak satu unitpun lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan. Untuk waktu 60 menit pada L2 tidak satu unit pun yang kurang dari Q-5%; pada L3 tidak satu unit pun yang kurang dari Q-10% dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang kurang dari Q-5%.

UJI 3 Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 3.

Media disolusi, Alat, dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada Uji 1.

Waktu : 15 dan 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, yang terlarut seperti tertera pada Uji 1. Hitung kadar (C_i) karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, yang terlarut dari setiap labu pada masing-masing waktu sampling (i) dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Karbamazepin BPFI dalam mg per ml larutan baku. Hitung persentase karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, yang terlarut pada masing-masing waktu sampling (i) dengan rumus:

$i = 15 \text{ menit}$

$$C_1 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$i = 60 \text{ menit}$

$$[(C_2 \times V_2) + (C_1 \times V_S)] \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_1 adalah kadar Karbamazepin BPFI dalam mg per ml pada waktu sampling 1; V adalah volume Media disolusi (900 ml); L adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; V_2 adalah volume Media disolusi dalam ml pada waktu sampling 2; V_S adalah volume Larutan uji pada setiap waktu sampling. Toleransi Lihat Tabel 2.

Tabel 2

Sampling	Waktu (menit)	Jumlah zat terlarut
1	15	60% - 85%
2	60	Tidak kurang dari 75%

Gunakan Tabel Penerimaan 2 seperti tertera pada Uji disolusi <1231> dengan pengecualian berikut: untuk waktu 15 menit, pada L2 tidak satu unitpun yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; pada L3 tidak satu unitpun lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan. Untuk waktu 60 menit pada L2 tidak satu unitpun yang kurang dari Q-5%; pada L3 tidak satu unitpun yang kurang dari Q-10% dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang kurang dari Q-5%.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak, *Pengencer*, dan *Larutan kesesuaian sistem*, lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI*, *Senyawa Sejenis B Karbamazepin BPFI*, dan *9-metilakridina BPFI*. masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,02 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu kelarutan.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,001 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* lebih kurang 50% dari volume akhir labu. Sonikasi selama 15 menit, biarkan dingin sampai suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml, saring melalui menyaring yang sesuai, buang beberapa ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* kecuali waktu eluasi tidak kurang dari 3,5 kali waktu retensi karbamazepin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A karbamazepin dan karbamazepin tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang, masing-masing untuk karbamazepin, senyawa sejenis B karbamazepin dan 9-metilakridina tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 3,5 kali waktu retensi karbamazepin dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B karbamazepin atau 9-metilakridina dalam tablet dengan rumus:

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

r_i adalah adalah respons puncak senyawa sejenis B karbamazepin atau 9-metilakridina dari *Larutan uji*; r_s adalah adalah respons puncak senyawa sejenis B karbamazepin atau 9-metilakridina dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Senyawa sejenis B Karbamazepin BPFI* atau *9-metilakridina* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar karbamazepin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-

masing cemaran tidak spesifik dalam tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran tidak spesifik dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak karbamazepin dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah nominal kadar karbamazepin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 3*.

Tabel 3

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
9-metilakridina	0,54	0,19
Senyawa sejenis A karbamazepin	0,87	-
Karbamazepin	1,0	-
Senyawa sejenis B karbamazepin	3,1	0,19
Masing-masing cemaran tidak spesifik	-	0,13
Total Cemaran	-	0,30

Abaikan respons puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran 1000 ml *metanol P-tetrahidrofuran P-air* (12:3:85), tambahkan 0,22 ml *asam format P*, campur, kemudian tambahkan 0,5 ml *triethylamina P* dan campur. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran *metanol P-air* (50:50).

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml dan 0,5 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi untuk meningkatkan kelarutan.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,01 mg per ml dan 0,05 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI*, Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih

kurang 2 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi untuk meningkatkan kelarutan.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar 0,2 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* 80% dari volume akhir labu, sonikasi selama lebih kurang 15 menit. Biarkan dingin sampai suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring, buang sejumlah ml filtrat pertama. Nominal kadar karbamazepin lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml seperti yang tertera pada etiket

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,0 atau 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L10*, dengan ukuran partikel 7 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis *A* karbamazepin dan karbamazepin tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 1,6 kali waktu retensi karbamazepin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, dalam tablet dengan rumus:

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

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

Perubahan

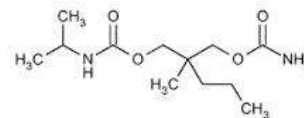
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dari kaca. Terlindung cahaya dan kelembapan. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

Perubahan

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan Uji 1.

KARISOPRODOL

Carisoprodol



Perubahan

(±)-2-Metil-2-propil-1,3-propanadiol karbamat isopropilkarbamat [78-44-4]

$C_{12}H_{24}N_2O_4$

BM 260,33

Karisoprodol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{12}H_{24}N_2O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih; bau khas lemah; rasa pahit.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam aseton.

Perubahan

Baku pembanding *Karisoprodol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A* *Karisoprodol BPFI*; *Meprobamat BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 91° dan 94°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Tambahan persyaratan

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Hilangkan persyaratan

Meprobamat Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Faser gerak Buat campuran kloroform *P*-aseton *P* (4:1).

Penjerap Campuran silika gel *P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang sejumlah *Meprobamat BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 100 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah berturut-turut 10 µl *Larutan uji* dan 5 µl *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Biarkan bercak mengering di udara. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan *antimon triklorida LP* kemudian dengan larutan *furfural P* dalam *kloroform P* (3 dalam 100) hingga timbul satu atau lebih bercak hitam. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 15 menit: bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* dengan harga R_F yang sesuai tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karisoprodol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Penqencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Penqencer* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml. [Catatan Sonikasi untuk membantu kelarutan.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak *Senyawa Sejenis A Karisoprodol BPFI* dan *meprobamat* tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak *karisoprodol* tidak lebih dari 2,5; simpangan baku relatif puncak *karisoprodol* pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak *karisoprodol* dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Karisoprodol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar *karisoprodol* dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada

Tabel. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

<i>Tabel</i>			
Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Faktor respon relatif (F)	Batas (%)
Senyawa sejenis A	0,19	0,06	0,1
<i>karisoprodol</i>			
<i>Meprobamat</i>	0,24	0,08	0,1
<i>Karisoprodol</i>	0,86	1,4	0,1
<i>monokarbamat</i>			
<i>Karisoprodol</i>	1,0	-	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	1,0

Perubahan

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

Penqencer Campuran *asetonitril P*-air (50:50).

Larutan A Campuran *asetonitril P*-air (25:75).

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Karisoprodol BPFI*, *Meprobamat BPFI*, dan *Karisoprodol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Penqencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,125 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karisoprodol BPFI*, encerkan dengan *Penqencer* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Penqencer* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Sistem kromatografi. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi $L1$, dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
35	100	0
36	80	20
51	80	20
52	100	0
60	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara *Senyawa sejenis A Karisoprodol BPFI* dan *meprobamat* tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera

pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak karisoprodol tidak lebih dari 2,5; simpangan baku relatif puncak karisoprodol *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karisoprodol, C₁₂H₂₄N₂O₄, dalam zat dengan rumus:

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

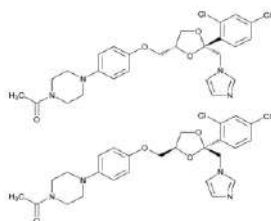
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak karisoprodol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karisoprodol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar karisoprodol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

KETOKONAZOL

Ketoconazole



Perubahan

(±) *cis*-1-Asetil-4-[p-[[2-(2,4-diklorofenil)-2-(imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioksolan-4-il] metoksi]fenil] piperazina [65277-42-1]

C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄

BM 531,43

Ketokonazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄, dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Baku pembanding *Ketokonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Terkonazol BPFI*.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

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

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

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 148° dan 152°.

Rotasi jenis <1081> Antara -1 dan +1; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan yang mengandung 40 mg per ml zat dalam *metanol P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam.

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

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

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *n*-heksana *P*-etil asetat *P*-metanol *P*-air-asam asetat glasial *P* (42:40:15:2:1). Tidak dijenuhkan.

Penjerap Campuran silika gel *P* setebal 0,25 mm.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, larutkan dalam 3,0 ml *kloroform P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketokonazol BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan *kloroform P* hingga kadar 0,1 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, 10 µl *Larutan baku*, dan 2 µl *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi dan biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat sampai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan keringkan dengan aliran udara kering. Uapi lempeng dengan uap *iodum P* dalam bejana tertutup, tandai bercak; ukuran dan harga R_F bercak utama *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku*. Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku*.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,10%, total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketokonazol BPFI* dan *Terkonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10,0 mg per ml.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara ketokonazol dan terkonazol tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak ketokonazol tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak ketokonazol dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Ketokonazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_u adalah kadar ketokonazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

Dapar Buat larutan *tetrabutyl ammonium hidrogen sulfat P* dalam air dengan kadar 3,4 mg per ml.

Larutan A Campuran *asetonitril P–Dapar* (5:95).

Larutan B Campuran *asetonitril P–Dapar* (50:50).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketokonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 10 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang

2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
20	0	100
25	0	100
26	100	0
30	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ketokonazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, dalam zat dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Ketokonazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_u adalah kadar ketokonazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET KETOROLAK TROMETAMIN Ketorolac Tromethamine Tablet

Tablet Ketorolac Trometamin mengandung ketorolac trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Ketorolac Trometamin BPFI*: tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ketorolac BPFI*. *Senyawa Sejenis B Ketorolac BPFI*. *Senyawa Sejenis C Ketorolac BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Ketorolac BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

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

Tambahan persyaratan

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* dan *Larutan baku* memberikan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 600 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Ketorolak Trometamin BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 322 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai untuk memperoleh kadar ketorolak trometamin setara dengan lebih kurang 0,1 mg per ml. Tambahkan sejumlah air lebih kurang 10% dari volume labu dan sonikasi hingga tablet hancur. Tambahkan sejumlah *metanol P* hingga lebih kurang 40% dari volume labu dan sonikasi lebih kurang 10 menit untuk melarutkan ketorolak trometamin. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus atau biarkan mengendap. Pipet 6 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 322 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung persentase ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar ketorolak trometamin dalam µg per ml

Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Tambahan persyaratan

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

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

Larutan baku Gunakan *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar ketorolak dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase cemaran lain dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T} \right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah seluruh respons puncak pada *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis A Ketorolak	0,5	0,5
Senyawa Sejenis B Ketorolak	0,8	0,5
Ketorolak	1,0	-
Senyawa Sejenis C Ketorolak	1,2	0,8
Senyawa Sejenis D Ketorolak	2,6	0,5
Cemaran lain yang tidak diketahui	-	0,5
Total cemaran	-	1,0

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran metanol P–air– asam asetat glasial P (55:44:1). Saring dan awaudarkan.

Pengencer Campuran metanol P–air (1:1) [Catatan lindungi seluruh larutan dari cahaya.]

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Ketorolak Trometamin BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah volume Larutan baku persediaan, encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 24 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah Ketorolak Trometamin BPFI, Senyawa Sejenis A Ketorolak BPFI, Senyawa Sejenis B Ketorolak BPFI, Senyawa Sejenis C Ketorolak BPFI, dan Senyawa Sejenis D Ketorolak BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah Larutan kesesuaian sistem persediaan, encerkan dengan metanol P hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,25 µg per ml.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, untuk memperoleh kadar setara dengan lebih kurang 0,2 mg per ml ketorolak trometamin. Tambahkan sejumlah air lebih kurang 10% dari volume labu dan sonikasi hingga tablet hancur. Tambahkan sejumlah metanol P hingga lebih kurang 40% dari volume labu dan sonikasi lebih kurang 10 menit untuk melarutkan ketorolak trometamin. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Sentrifus atau biarkan mengendap.

Larutan uji Pipet sejumlah volume Larutan uji persediaan, encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak ketorolak dan puncak senyawa sejenis B ketorolak, serta antara ketorolak dan senyawa sejenis C ketorolak tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. [Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis B ketorolak dan ketorolak berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf selama 3,8 kali waktu retensi ketorolak, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase

ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Ketorolak Trometamin BPFI dalam mg per ml Larutan baku dan C_U adalah kadar ketorolak dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali, terlindung cahaya dan kelembapan yang berlebihan.

TABLET KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA Chlordiazepoxide Hydrochloride Tablets

Tablet klordiazepoksida hidroklorida mengandung klordiazepoksida hidroklorida setara dengan klordiazepoksida, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin; 2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada Penetapan kadar dan telah diencerkan dengan asam hidroklorida 0,1 N (1:2), pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan dua serapan maksimum pada 246 nm dan 308 nm.

B. Ke dalam sejumlah serbuk tablet setara dengan 200 mg klordiazepoksida, tambahkan 4 ml asam hidroklorida 2 N panas, panaskan pada suhu 100° selama 10 menit, dinginkan dan saring. Sejumlah 2 ml filtrat menunjukkan reaksi Amina aromatis primer seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>: terbentuk endapan kemerahan.

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 25 mg klordiazepoksida dengan 2,5 ml air, tambahkan 0,5 ml amonium hidroksida 6 N, campur, biarkan selama 5 menit, saring. Asamkan filtrat dengan asam nitrat 2 N: larutan memberikan reaksi Klorida cara A dan D seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Perubahan

Cemaran organik [Catatan selama melakukan penetapan, hindarkan cahaya langsung dan larutan

harus dibuat segar.] Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida 13,5 N (85:14:1).

Penjerap Gunakan silika gel GF₂₅₄.

Penampak bercak 1 Buat larutan segar natrium nitrit P 1% dalam asam hidroklorida 1 N.

Penampak bercak 2 Buat larutan segar N-(1-naftil)-etilendiamina dihidroklorida P 0,4% dalam etanol P.

Pengencer Buat larutan segar aseton P- amonium hidroksida 13,5 N-air (90:2:8).

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara 100 mg klordiazepoksida, kocok dengan 10 ml Pengencer, biarkan mengendap dan enaptuangkan beningan.

Larutan uji 2 Encerkan 5 bagian volume Larutan uji 1 hingga 100 bagian volume Pengencer.

Larutan uji 3 Encerkan 1 bagian volume Larutan uji 1 hingga 100 bagian volume Pengencer.

Larutan uji 4 Timbang saksama sejumlah 2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar 0,01%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl dan 20 µl Larutan uji 1; 2 µl Larutan uji 2 dan Larutan uji 3; 20 µl Larutan uji 4. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan Fase gerak merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan Fase gerak kering di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama dari 2 µl Larutan uji 1 tidak lebih intensif dari bercak Larutan uji 2 (5%) dan tidak lebih dari 1 bercak yang lebih intensif dari bercak Larutan 3 (1%). Semprot dengan Penampak bercak 1, keringkan dan semprot dengan Penampak bercak 2; bercak berwarna ungu yang sesuai dengan 2-amino-5-klorobenzofenon dari 20 µl Larutan uji 1 tidak lebih intensif dari bercak Larutan uji 4 (1%).

Perubahan

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan asam hidroklorida 0,1 N hingga diperoleh larutan dengan kadar setara klordiazepoksida 0,0020%.

Larutan uji Kocok 10 tablet utuh dengan 150 ml asam hidroklorida 0,1 N selama 20 menit, tambahkan asam hidroklorida 0,1 N hingga 250 ml dan saring. Encerkan 10 ml filtrat dengan asam hidroklorida 0,1 N hingga kadar setara dengan klordiazepoksida 0,0020%.

Prosedur Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada panjang gelombang serapan maksimum 308 nm. Hitung persentase klordiazepoksida, C₁₆H₁₄ClN₃O, dalam zat dengan rumus:

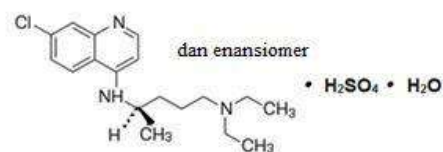
$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KLOROKUIN SULFAT Chloroquine Sulphate



4-(7-Kloro-4-kuinililamino)pentil-dietilamina sulfat monohidrat [132-73-0]
C₁₈H₂₆ClN₃·H₂SO₄·H₂O BM 436,0

Perubahan

Klorokuin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₈H₂₆ClN₃·H₂SO₄, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol, sangat sukar larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding Klorokuin Sulfat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

Lakukan identifikasi B dan D atau A, C, dan D.

A. Larutkan 0,1 g zat dalam 100-ml air. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang antara 210 nm dan 370 nm. Larutan menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 220 nm; 235nm; 256 nm; 329 nm; dan 342 nm. Serapan jenis pada masing-masing panjang gelombang maksimum berturut-turut adalah 730-810; 430-470; 370-410; 400-440; dan 430-470.

B. Larutkan secara terpisah 0,1 g zat dan Klorokuin sulfat BPFI dalam 10 ml air. Tambahkan 2 ml natrium hidroksida P 8,5%. Ekstraksi 2 kali, masing-masing dengan 20 ml metilena klorida P, gabungkan lapisan organik, bilas dengan air, keringkan dengan natrium sulfat anhidrat P, uapkan hingga kering dan larutan residu secara terpisah masing-masing dengan 2 ml metilena klorida P. Spektrum serapan inframerah zat menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Klorokuin Sulfat BPFI.

C. Larutkan 25 mg zat dalam 20 ml air, tambahkan 8 ml *asam pikrat P* yang dibuat dari 0,25 ml *natrium hidroksida 10 N* dan encerkan dengan larutan jenuh *asam pikrat P* dalam air hingga 100 ml; terbentuk endapan. Bilas endapan dengan air, kemudian dengan *etanol P* dan terakhir bilas dengan *eter P*. Residu melebur pada suhu antara 206°- 209°.

D. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Tambahan persyaratan

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0 g zat dalam 25 ml *air bebas karbon dioksida P*.

Tambahan persyaratan

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V5* atau *X5*; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0 g zat dalam 20 ml *air bebas karbon dioksida P*.

pH <1071> 4,0 sampai 5,0.

Hilangkan persyaratan

Timbal Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan dengan hati-hati 2,0 g zat selama 10 menit dengan 8 ml air dan 6 ml *asam nitrat P* dalam labu alas bulat berleher panjang. Dinginkan, tambahkan 4 ml *asam sulfat P* dan panaskan sampai campuran menjadi gelap. Lanjutkan pemanasan dengan penambahan *asam nitrat P* tetes demi tetes sampai cairan menjadi tidak berwarna dan terbentuk uap belerang trioksida berwarna putih. Tambahkan 3 ml air, uapkan hati-hati sampai terbentuk uap putih lagi, dinginkan dan encerkan dengan air sampai 18 ml. Tambahkan dan larutkan 2 g *asam sitrat P*, basakan dengan *amoniasia LP* dan tambahkan 1 ml larutan *kalium sianida PbT P*. Pindahkan ke dalam corong pisah, tambahkan 10 ml larutan *ditizon P*, kocok kuat dan buang lapisan bawah. Ulangi ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 5 ml larutan *ditizon P*. Jika setelah ekstraksi ketiga, lapisan kloroform berwarna merah terang, lanjutkan ekstraksi dengan 5 ml larutan *ditizon P* sampai warna pereaksi tidak lagi berubah menjadi merah terang. Cuci kumpulan larutan kloroform dengan 10 ml air dan kemudian ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml *asam hidroklorida 2 N*. Cuci kumpulan larutan asam dengan 10 ml *kloroform P* dan buang kloroform. Pindahkan larutan ke dalam tabung Nessler dan basakan dengan *amoniasia LP*. Dalam tabung Nessler yang kedua campurkan 2 ml *asam asetat P* dengan 20 ml *asam hidroklorida 2 N*, basakan dengan *amoniasia LP* dan tambahkan 4 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj Pb). Lakukan penetapan sebagai berikut: tambahkan 1 ml larutan *kalium sianida PbT P*, larutan tidak boleh lebih dari opalesen lemah. Jika warna larutan berbeda, samakan dengan menambah beberapa tetes larutan gula karamel yang sangat encer atau zat lain yang tidak reaktif.

Encerkan dengan air hingga 50 ml, tambahkan 0,1 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 10 g *natrium sulfida P* dalam air secukupnya hingga 100 ml, saring dan campur. Bandingkan warna kedua larutan dengan cara yang sesuai, seperti dengan refleksi cahaya dari dasar putih melalui tabung Nessler. Warna larutan tabung pertama tidak lebih intensif dari warna larutan tabung kedua.

Hilangkan persyaratan

Klorida Tidak lebih dari 350 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Larutkan 300 mg zat dalam 30 ml air. Pada 15 ml larutan ini tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N*, campur.

Larutan pembanding Encerkan 1,0 ml larutan *natrium klorida P* 0,0824% dalam labu tentukur 100-ml dengan air sampai tanda (5 bpj Cl). Pipet 10 ml larutan ini, tambahkan 5 ml air dan 1 ml *asam nitrat 2 N*, campur.

Prosedur Tuangkan masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam tabung reaksi yang berisi 1 ml *perak nitrat 0,1 N*. Biarkan larutan selama 5 menit, terlindung cahaya: opalesensi *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan pembanding* jika diamati dari arah horizontal dengan latar belakang hitam.

Perubahan

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

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% sampai 5,0%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Tambahan persyaratan

Logam berat <371> *Metode II* Memenuhi syarat. Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan dengan menggunakan 12 ml larutan yang dibuat sebagai berikut: 2 g zat yang dilarutkan dalam 10 ml air, tambahkan 5 ml *amonium pekat P*, kocok dengan 40 ml *eter P*. Saring lapisan air dan netralkan filtrat dengan *asam asetat glasial P*. Panaskan diatas tangas air untuk menghilangkan *eter P*. Biarkan dingin, kemudian encerkan dengan air sampai 20,0 ml. Gunakan larutan baku timbal (2 bpj) sebagai pembanding.

Perubahan

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *dietilamina P- sikloheksana P-metilena klorida P* (10:40:50).

Penjerap Campuran *silika gel GF₂₅₄*.

Larutan uji Timbang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku A Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku B Pipet 5 ml **Larutan baku A** ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl **Larutan uji**, **Larutan baku A**, dan **Larutan baku B** pada lempeng kromatografi. Masukkan ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan **Fase gerak**, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama dari **Larutan uji** tidak lebih intensif dari bercak **Larutan baku A** (1,0%) dan tidak satupun bercak lebih intensif dari bercak yang diperoleh dari **Larutan baku B** (0,5%).

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama 400 mg zat, tambahkan 50 ml **asam asetat anhidrat P**. Lakukan titrasi dengan **asam perklorat 0,1 M**, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml **asam perklorat 0,1 M** setara dengan 41,8 mg $C_{18}H_{28}ClN_3O_4S$

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

TABLET KLARITROMISIN Clarithromycin Tablets

Tablet Klaritromisin mengandung klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding **Klaritromisin BPFI**; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. Bersifat higroskopis. **Klaritromisin untuk Identifikasi BPFI**; **Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFI**.

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

Perubahan

Disolusi <1231> Lakukan penetapan dengan cara **Kromatografi cair kinerja tinggi** seperti tertera pada **Kromatografi** <931>.

Dapar natrium asetat 0,1 M Larutkan 13,61 g **natrium asetat trihidrat P** dalam air. Siapkan larutan lain dengan mengencerkan 5,7 ml **asam asetat glasial P** dengan air hingga 1 liter. Campurkan kedua larutan dan atur pH hingga 5,0 encerkan dengan air hingga 1000 ml. Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan **asam asetat 0,1 M**.

Media disolusi: 900 ml **Dapar natrium asetat 0,1 M**.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah **Klaritromisin BPFI**, larutkan dan encerkan dengan **Dapar** hingga diperoleh kadar 625 µg per ml. Kocok dan sonikasi agar larut sempurna.

Larutan baku Pipet sejumlah **Larutan baku persediaan**, encerkan dengan **Fase gerak** hingga kadar 125 µg per ml. Saring dengan penyaring yang sesuai.

Larutan uji Gunakan alikot yang diencerkan secara kuantitatif dengan **Fase gerak** hingga kadar klaritromisin lebih kurang 125 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl hingga 50 µl) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klaritromisin dari **Larutan uji** dan **Larutan baku**; C_S adalah kadar klaritromisin dalam µg per ml **Larutan baku**; C_U adalah kadar klaritromisin dalam µg per ml **Larutan uji** berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0%; lakukan pengeringan sejumlah serbuk tablet dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A Larutkan 4,76 g **kalium fosfat monobasa P** dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 4,4 dengan penambahan **asam fosfat P** (1 dalam 10) atau 4,5% **Kalium hidroksida**.

Larutan B Gunakan **asetonitril P**.

Pengencer Campuran **asetonitril P**-air (1:1).

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

kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *asetonitril P* hingga 50% dari volume akhir dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml.

Larutan baku 1 Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per ml.

Larutan baku 2 Pipet sejumlah *Larutan baku 1*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,0075 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml. Lakukan sonikasi dan saring dengan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram seperti pada tabel berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
32	40	60
34	40	60
36	75	25
42	75	25

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 3,0 antara klaritromisin dan senyawa sejenis D klaritromisin, dihitung menggunakan rumus :

$$\left(\frac{H_p}{H_v} \right)$$

H_p adalah tinggi puncak cemaran klaritromisin D dihitung dari garis dasar; H_v adalah kurva terendah yang memisahkan puncak cemaran klaritromisin D dan puncak klaritromisin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s} \right) \times \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \times \left(\frac{1}{F} \right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak klaritromisin dalam *Larutan baku 2*; C_s adalah klaritromisin dalam mg per ml *Larutan baku 2*; C_u adalah kadar klaritromisin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Tidak lebih dari empat cemaran lebih besar dari 0,4%; tidak satupun cemaran lebih besar dari 1,0%. Total cemaran tidak lebih dari 3,5%. Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,1%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif
Cemaran klaritromisin I	0,38	1,0
Cemaran klaritromisin A(klaritromisin F)	0,42	1,0
Cemaran klaritromisin I	0,63	1,0
Cemaran klaritromisin L	0,74	1,0
Cemaran klaritromisin B	0,79	1,0
Cemaran klaritromisin M	0,81	1,0
Cemaran klaritromisin C	0,89	1,0
Cemaran klaritromisin D	0,96	1,0
Klaritromisin	1,0	-
Cemaran klaritromisin N	1,15	1,0
Senyawa sejenis A klaritromisin	1,27	1,0
Cemaran klaritromisin F	1,33	1,0
Cemaran klaritromisin P	1,35	1,0
Cemaran klaritromisin O	1,38	1,0
Cemaran klaritromisin K	1,59	1,0
Cemaran klaritromisin G	1,72	3,7
Cemaran klaritromisin H	1,82	6,7

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,067 M (13:7)*, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring melalui penyaring membran yang sesuai dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 625 µg per ml. Kocok dan jika perlu sonikasi untuk proses melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 125 µg per ml. Saring melalui penyaring membran yang sesuai.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Buat larutan *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 625 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah **Larutan baku persediaan**, encerkan hingga kadar klaritromisin lebih kurang 125 µg per ml dan Pipet sejumlah **Larutan kesesuaian sistem persediaan**, encerkan dengan **Fase gerak** hingga kadar senyawa sejenis A klaritromisin lebih kurang 125 µg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah serbuk tablet klaritromisin, larutkan dan encerkan dengan **metanol P** hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml. Kocok secara mekanik selama 30 menit hingga terdispersi dan biarkan partikel yang tidak larut mengendap.

Larutan uji Pipet sejumlah **Larutan uji persediaan**, encerkan dengan **Fase gerak** hingga kadar lebih kurang 120 µg per ml. Saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi **L1** dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi **L1** dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan kesesuaian sistem**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur**: waktu retensi relatif klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisin berturut-turut lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, **R**, antara klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur**: faktor ikutan antara 0,9 dan 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

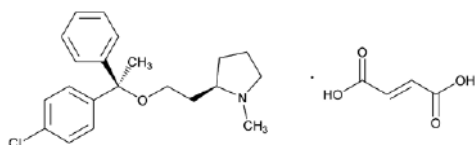
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl hingga 50 µl) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dalam serbuk tablet dengan rumus :

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama **Larutan uji** dan **Larutan baku**; C_S adalah kadar klaritromisin dalam µg per ml **Larutan baku**; C_U adalah kadar klaritromisin dalam µg per ml **Larutan uji** berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLEMASTIN FUMARAT Clemastine Fumarate



Perubahan

(+)-(2R)-2-[2-[[[(R)-p-Kloro-α-metil-α-fenilbenzil]-oksi]etil]-1-metilpirolidina fumarat (1:1) [14976-57-9]
 $C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$ BM 459,96

Klemastin Fumarat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; tidak berbau. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, dalam kloroform; sukar larut dalam metanol.

Perubahan

Baku pembanding **Klemastin Fumarat BPFI**; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. 4-Klorobenzofenon BPFI.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Hilangkan persyaratan

Kejernihan dan warna larutan

Larutan uji Larutkan 100 mg zat dalam 10,0 ml **metanol P**.

Larutan pembanding Campur 2,5 ml **natrium klorida** 0,00002 M; 2,5 ml air; 5,0 ml **asam nitrat** 2,5 N dan 1,0 ml **perak nitrat** 0,1 N. Gunakan larutan ini dalam waktu 5 menit.

Larutan padanan warna Campur 1 bagian volume **Larutan padanan C** seperti tertera pada **Warna dan Akromisitas** <1291> dengan 3 bagian volume air.

Prosedur Masukkan **Larutan uji**, **Larutan pembanding**, dan 10,0 ml **Larutan padanan warna** secara terpisah ke dalam tabung reaksi diameter lebih kurang 12 mm. Amati **Larutan uji** dan **Larutan pembanding** secara horizontal dengan latar belakang hitam: **Larutan uji** lebih jernih atau tidak lebih keruh dari **Larutan pembanding**. Amati **Larutan uji** dan **Larutan padanan warna** secara horizontal dengan latar belakang putih: **Larutan uji** tidak berwarna atau tidak lebih intensif dari **Larutan padanan warna**.

Perubahan

pH <1071> Antara 3,2 dan 4,2; lakukan penetapan menggunakan suspensi 100 mg per ml.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara +15,0° dan +18,0°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam **metanol P** yang mengandung 10 mg per ml, pada suhu 20°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

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

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (90:40:1).

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klemastin Fumarat BPFI, larutkan dalam campuran kloroform P dan metanol P (1:1) hingga kadar 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam campuran kloroform P dan metanol P (1:1) hingga kadar 0,10 mg per ml; 0,08 mg per ml; 0,06 mg per ml; 0,04 mg per ml; dan 0,02 mg per ml sesuai dengan 0,5%; 0,4%; 0,3%; 0,2%; dan 0,1% *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 5,0 ml campuran kloroform P dan metanol P (1:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Enceran Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, semprot lempeng dengan *Dragendorff LP*, kemudian disemprot dengan *hidrogen peroksida P* 3%. Amati kromatogram: harga R_F warna dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*. Jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%, dan tidak ada intensitas bercak lain selain bercak utama yang lebih dari 0,5%, dibandingkan terhadap *Enceran Larutan baku*.

Tambahan persyaratan

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

Dapar Larutkan 4,1 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam fosfat P.

Larutan A Campuran metanol P-asetonitril P-*Dapar* (35:35:30).

Larutan B Campuran metanol P-asetonitril P-*Dapar* (40:37,5:22,5).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama sejumlah Klemastin Fumarat BPFI larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi agar larut sempurna.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah 4-Klorobenzofenon BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi agar larut sempurna.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan 1*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar klemastin fumarat lebih kurang 0,14 µg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan 1* dan *Larutan baku persediaan 2*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar klemastin fumarat dan 4-klorobenzofenon berturut-turut lebih kurang 0,28 µg per ml dan 0,36 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 1,8 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
3	100	0
3,1	0	100
18	0	100
18,1	100	0
25	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara klemastin dan 4-klorobenzofenon tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%; perbandingan “signal to noise” klemastin dari *Larutan baku* tidak kurang dari 50.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase 4-klorobenzofenon dalam zat dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak 4-klorobenzofenon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar 4-Klorobenzofenon BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar klemastin fumarat dalam µg per ml *Larutan uji*

berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran lainnya dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran tidak spesifik lain dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak klemastin dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Klemastin fumarat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klemastin fumarat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Asam fumarat	0,5	-
Klemastin	1,0	-
4-klorobenzofenon	1,7	0,15
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

Abaikan puncak dengan area kurang dari 0,05%

Perubahan

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

Dapar Larutkan 4,1 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam fosfat *P*.

Fase gerak Buat campuran metanol *P*-asetonitril *P-Dapar* (35:35:30). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klemastin Fumarat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 1,8 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* selama tiga menit, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,8; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klemastin fumarat, $C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$, dalam zat dengan rumus:

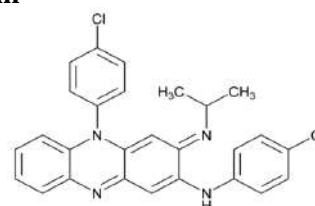
$$\left(\frac{r_U}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak klemastin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Klemastin Fumarat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klemastin fumarat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu tidak lebih dari 25°.

KLOFAZIMIN

Clofazimin



3-(p-Kloroanilino)-10-(p-klorofenil)-2,10-dihidro-2-(isopropilimino)fenazin [2030-63-9]

$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$

BM 473,40

Perubahan

Klofazimin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur merah tua, melebur pada suhu lebih kurang 217° disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform dan dalam benzena; agak sukar larut dalam etanol, dalam aseton dan dalam etil asetat.

Perubahan

Baku pembanding *Klofazimin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Klofazimin BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* atau menggunakan *attenuated total reflectance (ATR)*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klofazimin BPFI*.

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran metilena klorida P-n-propilalkohol P (10:1).

Larutan amonia Dibuat segar, pipet 1,0 ml amonium hidroksida P ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Penjerap Gunakan lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Segera sebelum digunakan uapi lempeng dengan uap amonia selama 30 menit dengan menggantungkan lempeng dalam bejana kromatografi yang berisi lebih kurang 25 ml Larutan amonia [Catatan Cegah agar lempeng tidak terkena cairan.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klofazimin BPFI, larutkan dalam metilena klorida P hingga diperoleh Larutan baku A dengan kadar 0,5 mg per ml. Encerkan masing-masing sejumlah volume Larutan baku A dengan metilena klorida P untuk membuat Larutan baku B dengan kadar 0,25 mg per ml dan Larutan baku C dengan kadar 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam metilena klorida P hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan uji, Larutan baku A, Larutan baku B, dan Larutan baku C pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng, biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak dan biarkan Fase gerak merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan bandingkan intensitas bercak lain dalam kromatogram Larutan uji dengan bercak utama dari kromatogram Larutan baku tersebut: tidak ada bercak lain dari kromatogram Larutan uji, lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama yang diperoleh dari Larutan baku A (1,0%) dan jumlah intensitas bercak lain dari Larutan uji tidak lebih dari 2,0%.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Lakukan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar, Fase gerak, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klofazimin BPFI dan Senyawa Sejenis B Klofazimin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 µg per ml dan 5,0 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Klofazimin BPFI dan Senyawa Sejenis B Klofazimin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase

gerak hingga kadar berturut-turut 0,5 mg per ml dan 1,5 µg per ml.

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak klofazimin dan senyawa sejenis B klofazimin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klofazimin tidak lebih dari 2,8% dan untuk puncak senyawa sejenis B klofazimin tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B klofazimin dalam zat dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B klofazimin dari Larutan uji dan Larutan baku; C_s adalah kadar Klofazimin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar klofazimin dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran tidak spesifik dari Larutan uji; r_s adalah respons puncak klofazimin dari Larutan baku; C_s adalah kadar Klofazimin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar klofazimin dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B klofazimin	0,81	1,0
Klofazimin	1,00	-
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,10
Total cemaran	-	2,0

Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,05%

Perubahan

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

Dapar Larutkan sejumlah *natrium dodesil sulfat P*; *tetrabutylamonium hidrogen sulfat P*, dan *dinatrium hidrogen fosfat P* dalam 900 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P* encer (8,5%), encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 4,5 mg per ml; 1,7 mg per ml; dan 1,8 mg per ml.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (65:35). Saring dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak *klofazimin* tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif puncak *klofazimin* pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase *klofazimin*, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *klofazimin* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klofazimin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar *klofazimin* dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

KAPSUL KLOFAZIMIN

Clofazimine Capsules

Kapsul *Klofazimin* mengandung *klofazimin*, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Klofazimin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. **Senyawa Sejenis B** *Klofazimin BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit.

Prosedur Masukkan 1 kapsul ke dalam bejana disolusi dan biarkan kapsul tenggelam pada dasar bejana sebelum dayung diputar. Amati kapsul dan rekam waktu yang diperlukan untuk setiap cangkang kapsul pecah.

Toleransi Memenuhi syarat jika seluruh kapsul yang diuji pecah tidak lebih dari 15 menit. Jika 1 atau 2 kapsul pecah lebih dari 15 menit tetapi kurang dari 30 menit, ulangi pengujian menggunakan 12 kapsul. Dari total 18 kapsul yang diuji tidak boleh lebih dari 2 kapsul yang pecah lebih dari 15 menit tetapi kurang dari 30 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan amonia, **Penjerapan** **Prosedur** Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Klofazimin*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFI*, larutkan dalam *metilena klorida P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml (*Larutan baku A*). Encerkan sejumlah *Larutan Baku A* dengan *metilena klorida P* hingga kadar 0,1 mg per ml (*Larutan baku B*) dan 0,04 mg per ml (*Larutan baku C*).

Larutan uji Timbang saksama isi kapsul setara dengan lebih kurang 500 mg *klofazimin*, tambahkan 25 ml *metilena klorida P* dan 25 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan sonikasi selama 30 menit. Ambil lapisan *metilena klorida* dan saring melalui *natrium sulfat anhidrat P*.

Tambahan persyaratan

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFI* dan **Senyawa Sejenis B** *Klofazimin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,5 µg per ml dan 5 µg per ml.

Larutan uji Larutan mengandung klorazimin dalam *Fase gerak* dengan kadar 0,5 mg per ml yang dibuat sebagai berikut: Keluarkan tidak kurang dari 20 isi kapsul, campurkan. Timbang saksama sejumlah serbuk isi kapsul setara dengan 500 mg klorazimin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250-ml. Tambahkan 50 ml *Fase gerak* secara bertahap, kocok dan pindahkan secara kuantitatif ke dalam labu tentukur 1000-ml. Ulangi proses hingga isi kapsul pindah seluruhnya dan tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Aduk dengan kecepatan tinggi hingga larutan homogen dan saring.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara puncak klorazimin dan senyawa sejenis B klorazimin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klorazimin tidak lebih dari 2,8%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B klorazimin dalam isi kapsul dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B klorazimin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klorazimin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar klorazimin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam isi kapsul dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak klorazimin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klorazimin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klorazimin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B klorazimin	0,81	1,0
Klorazimin	1,00	-
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,10
Total cemaran	-	2,0

Perubahan

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

Dapar Timbang saksama sejumlah *natrium dodesil sulfat P*, *tetrabutylamonium hidrogen sulfat P*, dan *dinatrium hidrogen sulfat P*, larutkan dalam air hingga kadar berturut-turut 4,5 mg per ml, 1,7 mg per ml dan 1,8 mg per ml. Atur pH hingga 3,0 dalam 90% volume dengan penambahan enceran *asam fosfat P* (lebih kurang 8,5%), sebelum diencerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (65:35). Saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klorazimin BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Klorazimin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 0,5 mg per ml dan 1,5 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorazimin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji persediaan Larutan mengandung klorazimin dalam *Fase gerak* dengan kadar 0,5 mg per ml yang dibuat sebagai berikut: Keluarkan tidak kurang dari 20 isi kapsul, campurkan. Timbang saksama sejumlah serbuk isi kapsul setara dengan 500 mg klorazimin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250-ml. Tambahkan 50 ml *Fase gerak* secara bertahap, kocok dan pindahkan secara kuantitatif ke dalam labu tentukur-1000 ml. Ulangi proses hingga isi kapsul pindah seluruhnya dan tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Aduk dengan kecepatan tinggi hingga larutan homogen.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* dalam *Fase gerak* dengan kadar 0,05 mg per ml yang dibuat sebagai berikut: saring 20 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam gelas piala. Pipet 1 ml larutan yang telah disaring ke dalam labu tentukur 10-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm [*Catatan Untuk uji identifikasi B, gunakan detektor "diode array" dengan rentang 190 nm-400 nm.*] dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara klorazimin dan senyawa sejenis B klorazimin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak klorazimin tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klorazimin tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klorazimin, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, dalam isi kapsul dengan rumus:

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

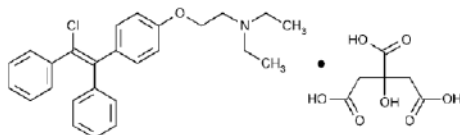
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klorazimin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar klorazimin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KLOMIFEN SITRAT

Clomiphene Citrate



2-[p-(2-Kloro-1,2-difenilvinil)fenoksi]trietilamina sitrat (1:1) [50-41-9]

$C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$

BM 598,08

Klomifen Sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% campuran isomer geometrik (E)- dan (Z)- dari klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 30,0% dan tidak lebih dari 50,0% isomer-Z [(Z)-2-[4-(2-kloro-1,2-difeniletetil)fenoksi]-N,N-dietiletan-amina 2-hidroksi-1,2,3-propanatrikarboksilat (1:1).

Pemerian Serbuk putih sampai kuning pucat; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam kloroform; mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding Klomifen Sitrat BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI.*

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet 20 µg per ml dalam asam hidroklorida 0,1 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Klomifen Sitrat BPFI.

C. Menunjukkan reaksi Sitrat seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 1,0%.

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

Perubahan

Isomer-Z 30,0%-50,0%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

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

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase Isomer-Z dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_z}{r_i}\right) \times 100$$

r_z adalah respons puncak isomer-Z dari *Larutan uji*; r_i adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.

Hilangkan persyaratan

Senyawa sejenis *Senyawa sejenis A klomifen* tidak lebih dari 2,0%; tiap cemaran tidak lebih dari 0,5% dan jumlah cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klomifen Sitrat BPFI, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 290 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L26. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A klomifen, isomer-Z, dan isomer-E berturut-turut adalah lebih kurang 0,9; 1,0 dan 1,2; resolusi, R , antara senyawa sejenis A klomifen dan isomer-Z tidak kurang dari 1,0 dan resolusi, R , antara isomer-Z dan isomer-E tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis untuk isomer-E; faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 untuk isomer-E dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk isomer-E dan isomer-Z.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat uji dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak tiap cemaran; r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Lakukan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Gunakan semua peralatan gelas aktinik rendah.]

Dapar Buat campuran asetonitril P– dietilamina P– air (40:0,8:60). Atur pH hingga 6,2 dengan penambahan asam fosfat P.

Larutan A Campuran Dapar–air (90 : 10).

Larutan B Gunakan Dapar

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klomifen Sitrat BPFI, larutkan dan encerkan dengan Dapar hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Dapar hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI, larutkan dan encerkan dengan Dapar hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 12,5 mg Klomifen Sitrat BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 1,0 ml Larutan kesesuaian sistem persediaan dan encerkan dengan Dapar sampai tanda hingga kadar Klomifen Sitrat BPFI dan Senyawa sejenis A Klomifen BPFI berturut-turut lebih kurang 1,25 mg per ml dan 0,028 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi L7, dengan ukuran partikel 2,6 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
3,0	100	0
23,0	0	100
33,0	0	100
33,5	100	0
40,0	100	0

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: perbandingan tinggi puncak senyawa sejenis A klomifen terhadap lembah antara senyawa sejenis A klomifen dan klomifen tidak

kurang dari 15. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang dari total puncak isomer (E) dan (Z) tidak lebih dari 5,0%.

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

$$\left(\frac{r_i}{r_s} \right) \times \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \times \left(\frac{1}{F} \right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; r_s adalah jumlah respons puncak isomer (E) dan (Z) klomifen dari Larutan baku; C_s adalah kadar Klomifen Sitrat BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar klomifen sitrat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada tabel.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Klomifen benzofenon analog	0,10	0,51	1,0
Klomifen tritilfenon analog	0,13	1,0	1,0
Klomifen keto analog	0,33	1,0	1,0
Senyawa sejenis A klomifen	0,92	1,0	2,0
Klomifen isomer (Z)	0,98	-	-
Klomifen isomer (E)	1,00	-	-
2-kloroklomifen	1,57	1,0	1,0
2-kloroklomifen	1,63	1,0	1,0
4-kloroklomifen	1,70	1,0	1,0
4-kloroklomifen	1,77	1,0	1,0
Deskloroklomifen klorofenil analog	2,36	0,77	1,0
Deskloroklomifen klorofenil analog	2,48	0,77	1,0
Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Benzilklomifen	2,67	0,74	0,15
Benzilklomifen	2,76	0,81	0,15
Cemaran lain tidak spesifik	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	2,5

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada

Kromatografi <931>. [Catatan Gunakan semua peralatan gelas aktinik rendah.]

Fase gerak Buat campuran metanol *P*–air–triethylamina *P* (55:45:0,3) saring dan awaudarkan. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat *P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml, saring.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI* dan *Klomifen Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 2 µg per ml dan 50 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L26*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis *A klomifen* dan isomer-*Z* tidak kurang dari 1,0 dan resolusi, *R*, antara isomer-*Z* dan isomer-*E* tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis untuk isomer-*E*; faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 untuk isomer-*E* dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk isomer-*E* dan isomer-*Z*. [Catatan waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis *A klomifen*, isomer-*Z*, dan isomer-*E* berturut-turut adalah lebih kurang 0,9, 1,0 dan 1,2.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$, dalam zat dengan rumus:

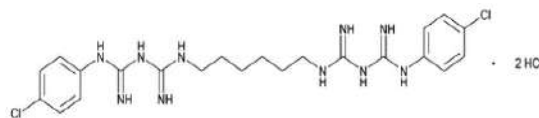
$$\left(\frac{r_{UE} + r_{UZ}}{r_{SE} + r_{SZ}} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

r_{UE} dan r_{UZ} berturut-turut adalah respons puncak isomer-*E* dan isomer-*Z* dari *Larutan uji*; r_{SE} dan r_{SZ} berturut-turut adalah respons puncak isomer-*E* dan isomer-*Z* dari *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klomifen sitrat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik pada suhu ruang terkendali.

KLORHEKSIDIN HIDROKLORIDA Chlorhexidine Hydrochloride



1,1'-Heksametenbis [5-(p-klorofenil)biguanida] dihidroklorida [3697-42-5]

$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2HCl$

BM 578,37

Perubahan

Klorheksidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam propilen glikol; sangat sukar larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembeding *Klorheksidin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Klorheksidin Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, lakukan pengerjaan pada tempat kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *p-Kloroanilina BPFI*. *Campuran Kesesuaian Sistem Klorheksidin BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Larutan uji Larutkan 300 mg zat dalam 10 ml asam hidroklorida 6 *N*, tambahkan 40 ml air, saring jika perlu dan dinginkan larutan dalam tangas es. Tambahkan natrium hidroksida 10 *N* tetes demi tetes sambil diaduk sampai diperoleh larutan yang bersifat basa terhadap kertas kuning tiazol *P* dan tambahkan 1 ml berlebih. Saring, cuci endapan dengan air sampai endapan bebas basa, hablurkan kembali dalam etanol *P* 70%, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Larutan Baku Buat larutan 5 mg per ml *Klorheksidin BPFI* dalam etanol *P* 70%, hablurkan kembali larutan, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada residu *Klorheksidin BPFI*.

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0 %; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Perubahan

Cemaran organik [Catatan Simpan Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan Enceran larutan uji pada suhu tidak lebih dari 12 °.]

Larutan A Buat larutan asam trifluoroasetat 0,1% (v/v) dalam asetonitril P.

Larutan B Buat larutan asam trifluoroasetat 0,1% (v/v) dalam air.

Larutan C Campuran Larutan A-Larutan B (20:80).

Larutan D Campuran Larutan A-Larutan B (90:10).

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan C dan Larutan D seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada Kesesuaian sistem dalam Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Campuran Kesesuaian Sistem Klorheksidin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Larutan C hingga kadar lebih kurang 5,0 mg per ml. Lihat Tabel 1 untuk waktu retensi relatif dari komponen utama campuran.

Tabel 1

Komponen campuran kesesuaian sistem klorheksidin BPFI	Waktu retensi relatif
Klorheksidin oksazinon analog	0,23
Klorheksidin amina	0,25
Klorheksidin guanidin	0,35
Klorheksidin urea	0,36
p-klorofenil urea	0,5
Klorheksidin nitril	0,6
Klorheksidin dimer	0,85
o-klorheksidin	0,90
Cemaran lain	0,91
Klorheksidin glusitil triazin	0,96
Klorheksidin	1,0
Oksoklorheksidin	1,4

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Larutan C hingga kadar lebih kurang 1,3 mg per ml.

Enceran larutan uji Encerkan 1,0 ml Larutan uji dengan Larutan C hingga 100,0 ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 yang telah dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30° dan “autosampler” tidak lebih dari 12°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan C (%)	Larutan D (%)
0	100	0
2	100	0
32	80	20
37	80	20
47	70	30
54	70	30

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: perbandingan puncak terhadap lembah antara klorheksidin urea dan klorheksidin guanidin tidak kurang dari 2,0.

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

$$\left(\frac{r_i}{r_s} \right) \times D \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; r_s adalah respons puncak klorheksidin dari Enceran larutan uji; D adalah faktor pengenceran yang digunakan untuk membuat Enceran larutan uji, 0,01. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 2.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Klorheksidin guanidin	0,35	0,15
Klorheksidin nitril	0,6	0,15
Klorheksidin dimer	0,85	0,2
o-klorheksidin dan cemaran spesifik yang tidak diketahui	0,90-0,91	0,4
Klorheksidin	1,0	-
Oksoklorheksidin	1,4	0,4
Masing-masing cemaran lain	-	0.10
Total cemaran	-	1.0

Perubahan

p-kloroanilina Tidak lebih dari 500 bpj; lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi, dan Kesesuaian sistem lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah p-Kloroanilina BPFI, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak *p*-kloroanilina. Hitung jumlah dalam ppm *p*-kloroanilina, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 0,001 \times 10^6$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *p*-kloroanilina dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *p*-kloroanilina dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar khlorheksidin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

Larutan A Larutkan 27,6 g natrium fosfat monobasa *P* dan 10 ml trietilamina *P* dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat *P* dan encerkan dengan air hingga 2000 ml. Buat campuran asetonitril *P* dan larutan ini (3:7).

Larutan B Gunakan asetonitril *P*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klorheksidin Asetat BPFI, larutkan dan encerkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Klorheksidin Asetat BPFI dan *p*-Kloroanilina BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 50 µg per ml dan 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja setara dengan 15,99 mg $C_{18}H_{26}ClN_3$

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25° masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* yang telah dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
9	100	0

10	45	55
15	45	55
16	100	0
21	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klorheksidin dan *p*-kloroanilina tidak kurang dari 3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73% untuk klorheksidin dan 5,0% untuk *p*-kloroanilina. [Catatan waktu retensi relatif klorheksidin dan *p*-kloroanilina berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3.]

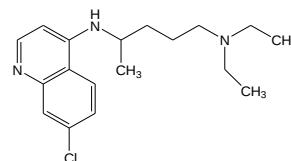
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klorheksidin hidroklorida, $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klorheksidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Klorheksidin Asetat BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klorheksidin hidroklorida dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; M_{r1} adalah bobot molekul klorheksidin hidroklorida 578,37 dan M_{r2} adalah bobot molekul klorheksidin asetat 625,55.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KLOROKUIN Chloroquine



Perubahan

7-Kloro-4-[[4-(1-metilbutil)amino] kuinolin [54-05-7]

$C_{18}H_{26}ClN_3$

BM 319,87

Klorokuin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{18}H_{26}ClN_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau sedikit kuning, tidak berbau, rasa pahit.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam asam encer, dalam kloroform dan dalam eter.

Perubahan

Baku pembeding Klorokuin Fosfat BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Lakukan pengerjaan pada tempat kering, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

A. Basa nitrogen organik <261>

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada Uji Basa nitrogen organik <261>, kecuali menggunakan kloroform P sebagai pengganti karbon disulfida P.

Larutan uji Larutkan 35 mg zat dalam 4 ml kloroform P dan saring melalui penyaring kering. Larutan ini mengandung klorokuin 8,75 mg per ml;

Prosedur Segera ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada panjang gelombang antara 7 µm dan 15 µm menggunakan sel 1-mm dengan kloroform P sebagai blangko. Spektrum serapan inframerah Larutan uji menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Larutan baku.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 10 µg per ml dalam larutan asam hidroklorida P (1 dalam 1000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan Klorokuin Fosfat BPFI yang diukur dengan cara yang sama. Perbandingan serapan pada 343 nm dan 329 nm adalah antara 1,00 dan 1,15.

Jarak lebur <1021> 87°-92°

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

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

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial P, tambahkan kristal violet LP dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

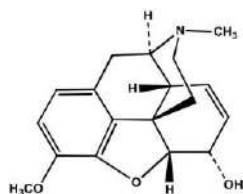
Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 15,99 mg $C_{18}H_{26}ClN_3$

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25° masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

KODEIN FOSFAT

Codeine Phosphate



Perubahan

Garam 7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-3-metoksi-17-metil morfinan-6α-ol fosfat (1:1) hemihidrat [41444-62-6]

$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

BM 406,37

$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$. Anhidrat [52-28-8]

BM 397,37

Kodein Fosfat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,5%, $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur berbentuk jarum, halus, berwarna putih atau serbuk hablur berwarna putih; tidak berbau; peka terhadap cahaya; larutannya bersifat asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air panas; sukar larut dalam etanol tetapi akan lebih larut dalam etanol mendidih.

Perubahan

Baku pembeding Kodein Fosfat BPFI, bentuk hemihidrat dari kodein fosfat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

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

B. Netralkan larutan zat (1 dalam 50) tambahkan amonium hidroksida 6 N, tambahkan perak nitrat LP; terbentuk endapan kuning perak fosfat yang larut dalam asam nitrat 2 N dan dalam amonium hidroksida 6 N.

Keasaman Larutkan 100 mg zat dalam 20 ml air, titrasi dengan natrium hidroksida 0,010 N sampai pH 5,4 menggunakan pH meter; diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml natrium hidroksida 0,010 N.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 3,0%.

Klorida Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 100) yang telah diasamkan dengan asam nitrat P, tambahkan beberapa tetes perak nitrat LP; tidak segera terbentuk opalesensi.

Sulfat Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 100) tambahkan beberapa tetes barium klorida LP; tidak segera terbentuk kekeruhan.

Perubahan

Morfin Larutkan lebih kurang 50 mg kalium besi(III) sianida dalam 10 ml air, tambahkan 1 tetes besi(III) klorida LP dan 1 ml larutan kodein fosfat (1 dalam 100); tidak segera terjadi warna biru.

Perubahan

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan *Kemurnian kromatografi* seperti tertera pada *Kodein*, kecuali penggunaan campuran *asam hidroklorida 0,01 N*-etanol dehidrat (4:1). Gunakan etanol dehidrat untuk penyiapan *Larutan A*, *Larutan B*, dan *Larutan C*.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan sebentar agar larut. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

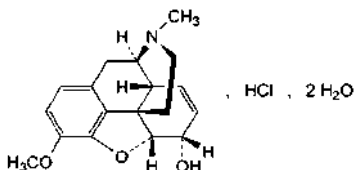
Tiap ml asam peklorat 0,1 N
setara dengan 39,74 mg $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan pada suhu tidak lebih dari 40°.

KODEIN HIDROKLORIDA

Codeine Hydrochloride



7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-3-metoksi-17-metilmorfinan-6α-ol hidroklorida dihidrat
[1422-07-7]

$C_{18}H_{22}ClNO_3 \cdot 2H_2O$

BM 371,9

Perubahan

Kodein hidroklorida mengandung $C_{18}H_{22}ClNO_3$ tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur kecil tidak berwarna atau serbuk hablur kecil berwarna putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam sikloheksana.

Perubahan

Baku pembeding Kodein Hidroklorida BPFI. Senyawa sejenis A Kodein BPFI. Senyawa sejenis B Kodein BPFI. Senyawa sejenis C Kodein BPFI. Senyawa sejenis D Kodein BPFI. Senyawa sejenis E Kodein BPFI.

Perubahan

Identifikasi

Lakukan identifikasi A dan D atau B, C, D, dan E.

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

B. Pada 5 ml larutan zat 4% dalam *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan 1 ml campuran larutan *natrium hidroksida P 42%-air (1:1)*, lakukan kristalisasi, jika perlu gosokkan batang pengaduk pada dinding wadah dan dinginkan dalam tangas es. Cuci endapan dengan air dan keringkan pada suhu 100° sampai 105°. Endapan melebur antara 155°-159°.

C. Timbang lebih kurang 10 mg zat, tambahkan 1 ml *asam sulfat P* dan 0,05 ml larutan *besi(III) klorida P 1,3%* dan panaskan di atas tangas air: terjadi warna biru. Tambahkan 0,05 ml *asam nitrat P*, warna larutan berubah menjadi merah.

Tambahan persyaratan

D. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

E. Menunjukkan reaksi *Alkaloid* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Perubahan

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 4,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Perubahan

Warna dan Akromisitas <1291> Metode III Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W6*; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 4,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Perubahan

Keasaman atau kebasaan Pada 5 ml larutan zat 4% dalam *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan 0,05 ml *merah metil LP* dan 0,2 ml *asam hidroklorida 0,02 N*, terjadi warna merah. Tambahkan 0,4 ml *natrium hidroksida 0,02 N*, warna larutan berubah menjadi kuning.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> antara -117° sampai -121° (untuk anhidrat); lakukan penetapan menggunakan 5 ml larutan zat 4% dalam *air bebas karbon dioksida P* yang diencerkan dengan air hingga 10 ml.

Hilangkan persyaratan

Sisa pemijaran <301> Metode II Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Perubahan

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 5 ml larutan zat 4% dalam *air bebas karbon dioksida P* yang diencerkan dengan air hingga 20 ml.

Tambahan persyaratan

Air <1031> Antara 8,0% dan 10,5%; lakukan penetapan menggunakan 250 mg zat.

Hilangkan persyaratan

Morfin Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291> *Metode II* dengan melarutkan 100 mg zat dalam *asam hidroklorida 0,1 N* secukupnya hingga diperoleh 5 ml larutan, tambahkan 2 ml larutan *natrium nitrit P* 1%, biarkan selama 15 menit dan tambahkan 3 ml *amonium hidroksida 6 N*; warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan U4*.

Perubahan

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

Fase gerak Larutkan 1,08 g *natrium oktanasulfonat P* dalam campuran 20 ml *asam asetat glasial P* dan 250 ml *asetonitril P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama 100 mg zat dan 100 mg *natrium oktanasulfonat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis A Kodein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku B Encerkan 1,0 ml *Larutan baku A* dengan *Fase gerak* hingga 20,0 ml.

Larutan baku C Encerkan 1,0 ml *Larutan uji* dengan *Fase gerak* hingga 50,0 ml. Encerkan 5,0 ml larutan ini dengan *Fase gerak* hingga 100,0 ml.

Larutan baku D Tambahkan 0,25 ml *Larutan uji* ke dalam 2,5 ml *Larutan baku A*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7 “end-capped”* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku D*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kodein dengan senyawa sejenis *A* kodein tidak kurang dari 3,0. Waktu retensi relatif cemaran terhadap kodein (waktu retensi lebih kurang 6 menit) tertera pada *Tabel*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku A*, *Larutan baku B*, dan *Larutan baku C* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 10 kali waktu retensi kodein, ukur semua respons puncak. Cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas
Cemaran A	2,0	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama <i>Larutan baku B</i> (1,0%)
Cemaran B	0,6	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama <i>Larutan baku C</i> (0,2%)
Cemaran C	2,3	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama <i>Larutan baku C</i> (0,2%)
Cemaran D	3,6	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama <i>Larutan baku C</i> (0,2%)
Cemaran E	0,7	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama <i>Larutan baku C</i> (0,2%)
Masing-masing cemaran lain	-	Tidak lebih dari respons puncak utama <i>Larutan baku C</i> (0,10%)
Total cemaran, selain Cemaran A	-	Tidak lebih dari 10 kali respons puncak utama <i>Larutan baku C</i> (1,0%)
Abaikan respons puncak 0,5 kali respons puncak utama <i>Larutan baku C</i> (0,05%).		

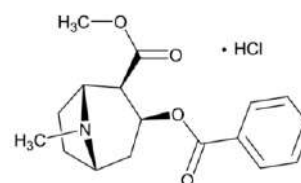
Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama 300 mg zat, larutkan dalam campuran 5 ml *asam klorida 0,01 N* dan 30 ml *etanol P*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik dengan membaca volume diantara dua titik infleksi.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N* setara dengan 33,59 mg $C_{18}H_{22}ClNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

KOKAIN HIDROKLORIDA Cocaine Hydrochloride



Perubahan

*Metil*3β-hidroksi-1α*H*,5α*H*-tropan-2β-karboksilat benzoate(ester) hidroklorida [53-21-4]
 $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

BM 339,81

Kokain Hidroklorida mengandung $C_{17}H_{21}NO_4.HCl$ tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, mudah larut dalam etanol; larut dalam kloroform dan dalam gliserin; tidak larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding Kokain Hidroklorida BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, menggunakan *natrium karbonat LP* sebagai pengganti *natrium hidroksida 1 N*.

B. Ke dalam 5 ml larutan zat (1 dalam 50) tambahkan 5 tetes larutan *kromium trioksida P* (1 dalam 20); terbentuk endapan kuning yang segera larut kembali jika dikocok perlahan-lahan. Tambahkan 1 ml *asam hidroklorida P*; terbentuk hablur jingga yang mantap.

C. Ke dalam larutan lebih kurang 10 mg zat dalam 2 tetes air tambahkan 1 ml *kalium permanganat 0,1 N*; terbentuk hablur ungu, kelihatan ungu kecoklatan bila dikumpulkan pada penyaring dan mempunyai sifat khas, berkelompok membentuk hablur merah ungu dilihat di bawah mikroskop dengan perbesaran lemah.

D. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -71° dan -73° ; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung setara 20 mg per ml.

Keasaman Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*; diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml hingga bewarna kuning.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat P*; warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan F*.

Kokain-sinamil dan zat mereduksi lainnya Ke dalam 5 ml larutan zat (1 dalam 50) tambahkan 0,3 ml *asam sulfat 1 N* dan 0,10 ml *kalium permanganat 0,10 N*; terjadi warna ungu yang tidak hilang dalam waktu 30 menit.

Kokain-isoatropil Encerkan 5 ml larutan zat (1 dalam 50) dengan 80 ml air dalam gelas piala, tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida 6 N*, aduk dengan kuat selama 5 menit dan sesekali gores dinding sebelah dalam gelas piala dengan batang pengaduk; terbentuk hablur kokain dan beningan jernih.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 40 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml *raksa(II) asetat LP*. Tambahkan 2 tetes *merah kuinaldin LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 33,98 mg $C_{17}H_{21}NO_4.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KRESOL Cresol

Kresol [1319-77-3]
 C_7H_8O

BM 108,14

Kresol adalah campuran isomer kresol, diperoleh dari ter batu bara atau dari minyak tanah.

Perubahan

Pemerian Cairan dengan sifat pembiasan tinggi, tidak berwarna atau kekuningan sampai kuning kecokelatan atau agak merah muda; lama kelamaan dan oleh pengaruh cahaya warna menjadi lebih gelap; bau seperti fenol atau kadang-kadang berbau *empireumatik*; larutan jenuh bersifat netral atau sedikit asam terhadap lakmus.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, biasanya membentuk larutan keruh; larut dalam larutan alkali hidroksida; dapat bercampur dengan etanol, dengan eter dan dengan gliserin.

Identifikasi Pada larutan jenuh tambahkan beberapa tetes *besi(III) klorida LP*; terjadi warna lembayung kebiruan.

Bobot jenis <981> Antara 1,030 dan 1,038.

Perubahan

Jarak destilasi <1011> *Metode II* Tidak kurang dari 90% terdestilasi antara suhu 195° dan 205° .

Perubahan

Hidrokarbon Larutan zat (1 dalam 60) menunjukkan kekeruhan tidak lebih dari kekeruhan yang dihasilkan larutan pembanding yang dibuat dengan mencampur 58 ml air; 1,5 ml *asam sulfat 0,02 N*, dan 1 ml larutan

barium klorida P (100 mg per ml). Bandingkan kedua larutan setelah larutan pembanding dikocok dan diamkan selama 5 menit.

Perubahan

Fenol Tidak lebih dari 5,0%, C_6H_6O ; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan A Alirkan gelembung udara ke dalam *asam nitrat P* sampai tidak berwarna, kemudian campur 1 bagian volume asam dengan 4 bagian volume air.

Larutan baku Timbang lebih kurang 1 g *fenol P*, larutkan dalam 100 ml air, tetapkan kadar, C_6H_6O , sebagai berikut: pipet 4 ml larutan ini ke dalam labu iodum, tambahkan 30,0 ml *brom 0,1 N LV* dan 5 ml *asam hidroklorida P*; tutup segera. Kocok labu selama 30 menit, diamkan selama 15 menit, tambahkan segera 5 ml larutan *kaliun iodida P* (200 mg per ml) hindarkan agar uap brom tidak keluar, tutup segera. Kocok kuat, buka sumbat labu, bilas sumbat dan leher labu dengan sedikit air. Tambahkan 1 ml *kloroform P*, kocok dan titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, menggunakan 3 ml *kanji LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap 1 ml *brom 0,1 N* setara dengan
1,569 mg C_6H_6O .

Encerkan sejumlah volume larutan ini dengan air hingga kadar fenol 250 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 2,5 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (100 mg per ml), encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 45 ml air dan 1 tetes *jingga metil LP*, netralkan larutan dengan menambahkan tetes demi tetes *Larutan A*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml *Larutan uji* yang telah dinetralkan ke dalam dua tabung reaksi 20 x 180 mm, tandai pada volume 25 ml. Pipet dan masukkan masing-masing 5 ml *Larutan baku* ke dalam dua tabung reaksi lain dengan jenis dan ukuran sama dengan tabung di atas. Ke dalam tiap tabung tambahkan 5 ml pereaksi *Millon LP* melalui dinding dalam tabung, campur. Masukkan tabung secara bersamaan ke dalam tangas air mendidih beserta raknya sehingga ujung tabung tidak menyentuh dasar tangas. Pertahankan tangas pada suhu didih selama tepat 30 menit. Angkat segera tabung dari tangas, dinginkan segera dengan memasukkan ke dalam tangas air dingin selama tidak kurang dari 10 menit. Tambahkan pada tiap tabung masing-masing 5 ml *Larutan A* dan campur. Tambahkan pada salah satu tabung dari kedua pasangan tabung tersebut masing-masing 3 ml larutan *formaldehida P* 2%, tambahkan air ke semua tabung sampai tanda, kocok kuat-kuat

dan diamkan selama 16 jam, selama waktu tersebut, tabung yang ditambah *formaldehida P* menjadi berwarna kuning, sedangkan dua tabung lain berwarna merah jingga.

Pipet 20 ml dari tiap tabung yang mengandung *Larutan baku*, masukkan masing-masing secara terpisah ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml *Larutan A*, kemudian tambahkan air sampai tanda. Masukkan kedua larutan tersebut secara terpisah ke dalam buret yang diberi tanda B_1 dan B_2 berturut-turut menunjukkan larutan yang tidak ditambah formaldehida dan larutan yang ditambah formaldehida.

Pipet 10 ml masing-masing dari dua tabung yang mengandung *Larutan uji* ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, yang diberi tanda N_1 dan N_2 , berturut-turut menunjukkan larutan yang tidak ditambah formaldehida dan larutan yang ditambah formaldehida. Tambahkan pada tabung N_1 larutan berwarna merah jingga dari buret B_1 dan tambahkan pada tabung N_2 sejumlah volume yang sama larutan kuning dari buret B_2 hingga warna dalam tabung N_1 sesuai dengan tabung N_2 bila dilihat pada kolorimeter. Hitung persentase fenol dalam zat uji dengan rumus:

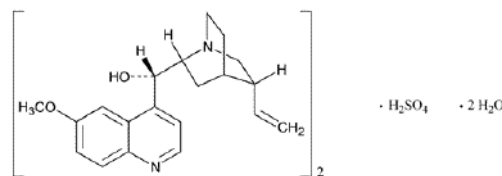
$$\frac{V}{W} \times 5$$

V adalah volume dalam ml *Larutan baku* yang digunakan dari buret B_1 ; W adalah bobot zat dalam g.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KUINIDIN SULFAT

Quinidines Sulfate



Perubahan

Garam kuinidin sulfat (2:1) dihidrat [6591-63-5]

Anhidrat [50-54-4]

$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

BM 782,94

$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$

BM 746,93

Kuinidin Sulfat adalah garam sulfat dari alkaloid yang diperoleh dari beberapa jenis tanaman *Cinchona* dan hibridanya dan dari tanaman *Remijia pedunculata* Flüickiger (Familia *Rubiaceae*) atau diperoleh dari kuinin. Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% garam alkaloid total, dihitung sebagai, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$, terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih, bentuk seperti jarum, halus atau serbuk putih, halus, kadang-kadang berbentuk massa menggumpal; tidak berbau; menjadi gelap bila terpapar cahaya.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter. Larutannya dalam air bersifat netral atau alkalis terhadap lakmus.

Perubahan

Baku pembanding Kuinidin Sulfat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Kuininon BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

A. Larutan zat 0,5 mg per ml dalam larutan asam sulfat P (1 dalam 350) menunjukkan fluoresensi biru terang yang hilang pada penambahan beberapa tetes asam hidroklorida P.

B. Harga R_f bercak utama Larutan uji sesuai dengan harga R_f bercak utama Larutan baku seperti yang diperoleh pada Cemar Organik.

C. Larutan zat 20 mg per ml yang dibuat dengan penambahan beberapa tetes asam hidroklorida P menunjukkan reaksi Sulfat cara A, B, dan C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara $+275^\circ$ dan $+288^\circ$, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 20 mg per ml dalam asam hidroklorida 0,1 N.

Air <1031> Metode I Antara 4,0% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Senyawa tak larut dalam kloroform-etanol Tidak lebih dari 2 mg (0,1%); lakukan penetapan sebagai berikut: hangatkan 2 g zat dalam 15 ml campuran kloroform P-etanol mutlak P (2:1) pada suhu lebih kurang 50° selama 10 menit. Saring melalui penyaring kaca masir yang telah ditara, menggunakan pengisap secara perlahan. Cuci penyaring lima kali, tiap kali dengan 10 ml campuran kloroform-etanol tersebut di atas, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam dan timbang.

Perubahan

Cemaran organik Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran kloroform P-aseton P-dietilamina P (50:40:10).

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah Kuinidin Sulfat BPFI, larutkan dan encerkan dengan etanol encer P hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml.

Larutan baku B Encerkan sejumlah Larutan baku A dengan etanol encer P hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

Larutan baku C Timbang saksama sejumlah Kuininon BPFI dan kinkonin, larutkan dan encerkan dengan etanol encer P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,05 mg per ml (setara dengan 0,06 mg sebagai sulfat) dan 0,10 mg per ml (setara dengan 0,12 mg sebagai sulfat).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan etanol encer P, hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l, Larutan baku A, Larutan baku B, Larutan baku C dan Larutan uji pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* yang tidak dijenuhkan, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan asam asetat glasial P. Tandai bercak yang tampak pada pengamatan di bawah cahaya ultraviolet 366 nm, semprot dengan larutan kalium iodoplatinat LP: Bercak Larutan uji tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak Larutan baku C pada harga R_f yang sama. Selain bercak tersebut dan bercak yang mempunyai harga R_f sama dengan kuinidin sulfat dan dihidrokuinidin sulfat (2 bercak dari Larutan baku A), tiap bercak tambahan yang berfluoresensi tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama Larutan baku B. Semprot lempeng dengan larutan kaliumiodoplatinat LP bercak larutan uji tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak Larutan baku C.

Perubahan

Dihidrokuinidin sulfat Tidak lebih dari 20,0%. Lakukan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A Tambahkan 35,0 ml asam metanasulfonat P ke dalam 20,0 ml asam asetat glasial P, encerkan dengan air hingga 500 ml.

Larutan B Encerkan 10,0 ml dietilamina P dalam air hingga 100 ml.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-Larutan B - Larutan A – air (100:20:20:860). Atur pH hingga 2,6 dengan penambahan dietilamina LP. Saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing sejumlah Kuinidin sulfat BPFI dan dihidrokuinidin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan metanol P lebih kurang 10% volume labu. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi L1. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif kuinidin dan dihidrokuinidin berturut-turut adalah lebih kurang 1 dan 1,5; resolusi, R, antara kuinidin dan dihidrokuinidin tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif respons puncak tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µl) Larutan uji ke dalam kromatogram, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Respons puncak dihidrokuinidin tidak lebih besar dari 0,25 dari puncak kuinidin.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat.

Perubahan

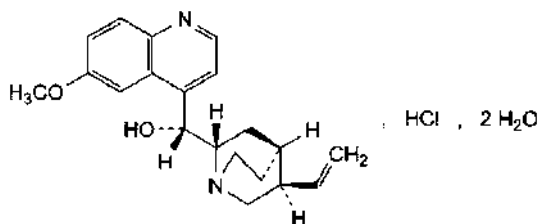
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 20 ml asam asetat glasial P, panaskan jika perlu dan dinginkan larutan. Tambahkan 20 ml anhidrida asetat P dan 4 tetes p-naftolbenzein LP. Titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV menggunakan mikro buret 10 ml hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko dan koreksi jika perlu.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 24,90 mg garam alkaloid total,
dihitung sebagai $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KUININ HIDROKLORIDA

Quinine Hydrochloride



(8S,9R)-6'-Metoksikinkonan-9-ol hidroklorida
dihidrat [6119-47-7]

$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ BM 396,9
Kuinin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur jarum halus seperti sutera, tidak berwarna; kadang-kadang berkelompok.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol.

Baku pembanding Kuinin Sulfat BPFI; Kuinidin Sulfat BPFI.

Perubahan

Identifikasi

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

Fase gerak Campuran dietilamina P-eter P-toluena P (10:24:40).

Penjerap Gunakan silika gel P.

Larutan baku Larutkan 100 mg Kuinin Sulfat BPFI dalam 10,0 ml metanol P.

Larutan uji Larutkan 100 mg zat dalam 10,0 ml metanol P.

Penampak bercak Gunakan iodoplatinat LP.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak dan biarkan Fase gerak merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan pada aliran udara selama 15 menit dan ulangi eluasi. Keringkan lempeng pada suhu 105° selama 30 menit, biarkan hingga dingin dan semprot lempeng dengan iodoplatinat LP: harga R_f , warna dan ukuran bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku.

B. Pada 5 ml larutan 10 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 0,2 ml air brom LP dan 1 ml amonium hidroksida 2 N: terjadi warna hijau.

C. Larutkan 100 mg zat dalam 3 ml asam sulfat encer P dan encerkan dengan air hingga 100 ml; amati dengan sinar ultraviolet pada panjang gelombang 366 nm: menunjukkan fluoresensi biru kuat yang hampir hilang pada penambahan 1 ml asam hidroklorida P.

D. Menunjukkan reaksi Klorida cara A dan D seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2,0% dalam air bebas karbon dioksida P.

Perubahan

Warna dan akromisitas <1291> Metode III Warna larutan tidak lebih intensif dari Larutan padanan W6. Lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2,0% dalam air bebas karbon dioksida P.

Perubahan

pH <1071> Antara 6,0 dan 6,8; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 1% dalam air bebas karbon dioksida P.

Rotasi jenis <1081> Antara -245° dan -258°: lakukan penetapan menggunakan larutan zat kering 2% dalam asam hidroklorida 0,1 N.

Susut pengeringan <1121> Antara 6,0%-10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Perubahan

Barium Pada 15 ml larutan zat 2,0% dalam air bebas karbon dioksida P tambahkan 1 ml asam sulfat encer LP dan diamkan larutan selama tidak kurang dari 15 menit: larutan tidak lebih keruh dari campuran 15 ml larutan zat 2,0% dan 1 ml air.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 500 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2,0% dalam air bebas karbon dioksida P.

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

Perubahan

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

Fase gerak Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa P dan 3,0 g heksilamina P dalam 700 ml air, atur pH hingga 2,8 dengan penambahan asam fosfat P 10%, tambahkan 60 ml asetonitril P dan encerkan dengan air hingga 1000 ml. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, larutkan dalam 5 ml Fase gerak, jika perlu panaskan perlahan-lahan, encerkan dengan Fase gerak hingga 10,0 ml.

Larutan baku A Buat larutan Kuinin Sulfat BPFI dalam Fase gerak dengan cara yang sama seperti Larutan uji.

Larutan baku B Buat larutan Kuinidin Sulfat BPFI dalam Fase gerak dengan cara yang sama seperti Larutan uji.

Larutan baku C Campur sejumlah volume sama Larutan baku A dan Larutan baku B.

Larutan baku D Pipet 1 ml Larutan baku A, encerkan dengan Fase gerak hingga 10,0 ml. Pipet 1 ml larutan, encerkan dengan Fase gerak hingga 50,0 ml.

Larutan baku E Larutkan sejumlah tiourea P dalam Fase gerak hingga kadar 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm untuk mengamati kromatogram Larutan baku E, detektor 316 nm untuk mengamati kromatogram larutan lainnya dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 15 cm-25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5-10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku C, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak kuinin dan kuinidin tidak kurang dari 3,0; resolusi, R, antara puncak dihidrokuinin dan kuinin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku D, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: perbandingan "signal to noise" antara puncak utama tidak kurang dari 4. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku B, rekam kromatogram dan ukur respons puncak

seperti tertera pada Prosedur: perbandingan distribusi massa puncak kuinidin antara 3,5 dan 4,5 dihitung terhadap waktu retensi tiourea pada kromatogram Larutan baku E, jika perlu atur jumlah asetonitril P dalam Fase gerak sehingga memenuhi Kesesuaian sistem. Waktu retensi relatif dihidrokuinin terhadap kuinin lebih kurang 1,4; waktu retensi relatif kuinidin terhadap dihidrokuinin lebih kurang 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (10 µl) larutan yang telah disiapkan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 2,5 kali waktu retensi kuinin, ukur semua respons puncak. Dari kromatogram Larutan baku A identifikasi puncak kuinin dan dihidrokuinin, dari kromatogram Larutan baku B identifikasi puncak kuinidin dan dihidrokuinin. Dari kromatogram Larutan baku C identifikasi puncak kuinidin, kuinin, dihidrokuinin, dan dihidrokuinin dengan membandingkan waktu retensi masing-masing puncak tersebut dengan puncak yang diperoleh dari Larutan baku A dan Larutan baku B. dihidrokuinin tidak lebih dari 10%, masing-masing cemaran lain yang tereluasi sebelum kuinin tidak lebih dari 5%, masing-masing cemaran lainnya tidak lebih dari 2,5%. Abaikan respons puncak kurang dari respons puncak Larutan baku D (0,2%).

Perubahan

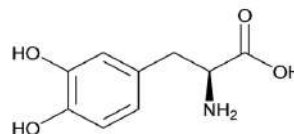
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 ml etanol P, tambahkan 5,0 ml asam hidroklorida 0,01 N. Titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik, dengan membaca volume diantara dua titik infleksi.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 36,09 g C₂₀H₂₅ClN₂O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

LEVODOPA

Levodopa



(-)-3-(3,4-Dihidroksifenil)-L-alanin [59-92-7]

C₉H₁₁NO₄

BM 197,19

Levodopa mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₉H₁₁NO₄, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih; tidak berbau. Dalam keadaan lembab teroksidasi dengan cepat oleh oksigen udara dan warna menjadi lebih gelap.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam asam hidroklorida 3 N; tidak larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembeding Levodopa BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. L-Tirosin BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Senyawa Sejenis B Levodopa BPFI.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara -160° dan -167°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam 10 ml asam hidroklorida 1 N, tambahkan 5 g metenamin P, goyang hingga larut dan tambahkan asam hidroklorida 1 N sampai tanda. Diamkan di tempat gelap pada suhu 25° selama 3 jam dan ukur rotasi.

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Perubahan

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Lindungi semua larutan dari cahaya dan pertahankan suhu pada 10° sampai disuntikkan pada kromatograf.]

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

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam Larutan uji; r_s adalah respons puncak levodopa dalam Larutan baku; C_s adalah kadar Levodopa BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar levodopa dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang, dan F adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada Tabel. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada Tabel berikut:

Tabel			
Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif (F)	Batas (%)
Senyawa sejenis	0,9	0,41	0,1
A levodopa			
Levodopa	1,0	-	-
L-Tirosin	1,3	0,44	0,1
Senyawa sejenis	1,6	0,83	0,5
B levodopa			
1-Veratrilglisin	2,7	0,76	0,1
Cemaran lain tidak diketahui	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	1,1

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Lindungi semua larutan dari cahaya dan pertahankan suhu pada 10° sampai disuntikkan pada kromatograf.]

Pengencer Buat larutan asam trifloroasetat P 0,1%.

Fase gerak Buat campuran Pengencer-tetrahidrofur P (97:3). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Levodopa BPFI, Senyawa Sejenis B Levodopa BPFI, dan L-Tirosin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Levodopa BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif levodopa, L-tirosin, dan senyawa sejenis B levodopa berturut-turut lebih kurang 1,0; 1,3; dan 1,6; resolusi, R , antara puncak levodopa dan L-tirosin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan tidak

lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levodopa BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar levodopa dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang..

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, di tempat kering dan terlindung dari panas berlebih.

TABLET LEVOTIROKSIN NATRIUM

Levothyroxine Sodium Tablets

Perubahan

Tablet Levotiroksin Natrium mengandung levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembandingan *Levotiroksin BPFi*; tidak boleh dikeringkan; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Liotironin BPFi*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

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

Perubahan

Disolusi <1231> [Catatan Semua wadah yang berhubungan langsung dengan larutan yang mengandung levotiroksin natrium terbuat dari kaca.]

UJI 1

Media disolusi: 500 ml asam hidroklorida 0,01 N yang mengandung natrium lauril sulfat P 0,2%.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah levotiroksin natrium yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol P dan asam fosfat P 0,1% (60:40), saring dan awaudarakan. Jika

perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Buat larutan *Levotiroksin BPFi* dalam metanol P dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar yang diperkirakan sama dengan *Larutan uji*.

Larutan uji [Catatan Sebelum digunakan periksa penyerapan penyaring terhadap kehilangan obat.] Gunakan alikot yang disaring menggunakan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif levotiroksin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 800 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Jika produk memenuhi persyaratan uji ini, maka pada etiket dicantumkan “Memenuhi syarat UJI 2”

Media disolusi, Sistem kromatografi, dan Kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada UJI 1.

Waktu: 15 menit.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 3

Jika produk memenuhi persyaratan uji ini, maka pada etiket dicantumkan “Memenuhi syarat UJI 3”.

Media disolusi, Alat, Waktu, Larutan baku, dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada UJI 1. [Catatan *Larutan baku* disaring seperti pada *Larutan uji*.] Lakukan penetapan jumlah levotiroksin natrium yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-air (35:65) yang mengandung 0,5 ml asam fosfat P per liter, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi L10 dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 4

Jika produk memenuhi persyaratan uji ini, maka pada etiket dicantumkan “Memenuhi syarat UJI 4”. [Catatan Jangan gunakan pengaduk bentuk dayung dengan pelapis sintetik.]

Media disolusi: 500 ml asam hidroklorida 0,01 N (untuk tablet yang pada etiketnya tercantum mengandung levotiroksin natrium antara 25 µg dan 175 µg) dan 900 ml asam hidroklorida 0,01 N (untuk tablet yang pada etiketnya tercantum mengandung levotiroksin natrium 200 µg atau 300 µg).

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah levotiroksin natrium yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-air- asam ortofosfat P (500:700:2), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg Levotiroksin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 80 ml etanol P dan 1 ml asam hidroklorida 1 N, sonikasi selama 2 menit, encerkan dengan etanol P sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan campuran etanol P-air (1:1) hingga diperoleh larutan dengan kadar levotiroksin 0,01 mg per ml. Encerkan larutan ini dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar yang diperkirakan sama dengan *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan hasil sentrifus alikot.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm dan berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif levotiroksin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 500 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) levotiroksin natrium $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Liotironin natrium Tidak lebih dari 2,0% liotironin [Catatan Gunakan *Larutan uji 2* untuk tablet yang memenuhi persyaratan uji disolusi 3]; lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Prosedur Hitung persentase natrium liotironin, $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{672,96}{650,98}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak liotironin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Liotironin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar natrium levotiroksin dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 672,96 dan 650,98 berturut-turut adalah bobot molekul natrium liotironin dan bobot molekul liotironin.

Perubahan

Penetapan kadar [Catatan Gunakan *Larutan uji 2* untuk tablet yang memenuhi persyaratan uji disolusi 3.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-air (4:6) yang mengandung 0,5 ml asam fosfat P per liter. Saring dan awaudarkan.

Larutan A Larutkan 400 mg natrium hidroksida P dalam 500 ml air. Dinginkan dan tambahkan 500 ml metanol P.

Pengencer Buat campuran metanol P-air (6:4) yang mengandung 0,5 ml asam fosfat P per liter.

Larutan baku persediaan Levotiroksin Timbang saksama sejumlah Levotiroksin BPFI, larutkan dan encerkan jika perlu secara bertahap menggunakan *Larutan A* hingga kadar 0,4 mg per ml.

Larutan baku persediaan Liotironin Timbang saksama sejumlah Liotironin BPFI, larutkan dan encerkan jika perlu secara bertahap menggunakan *Larutan A* hingga kadar 0,4 mg per ml. Buat larutan (1:100) menggunakan *Fase gerak*.

Larutan baku Buat campuran **Larutan baku persediaan Levotiroksin** dan **Larutan baku persediaan Liotironin**, encerkan jika perlu secara bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar levotiroksin 10 µg per ml dan kadar liotironin 0,2 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 µg natrium levotiroksin, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 2 manik kaca, pipet 10 ml *Fase gerak* ke dalam tabung dan campur **Kocok** dengan pengaduk **vorteks** selama 3 menit. Sentrifus hingga diperoleh beningan, jika perlu saring.

Larutan uji 2 (Untuk tablet yang memenuhi persyaratan uji disolusi 3) Masukkan sejumlah tablet (sesuai tabel di bawah) dalam wadah yang sesuai, tambahkan 100,0 ml *Pengencer*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit atau tablet hancur sempurna. Saring melalui penyaring PTFE dengan ukuran partikel 0,45 µm.

Tabel

Kekuatan Tablet (µg per tablet natrium levotiroksin)	Jumlah Tablet
<100	20
100 sampai <200	15
200 atau lebih	10

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara liotironin dan levotiroksin tidak kurang dari 5,0; simpangan baku relatif puncak levotiroksin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{798,85}{776,87}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak **Larutan uji** dan **Larutan baku**; C_S adalah kadar **Levotiroksin BPFI** dalam µg per ml **Larutan baku**; C_U adalah kadar natrium levotiroksin dalam µg per ml **Larutan uji** berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 798,85 dan 776,87 berturut-turut adalah bobot molekul natrium levotiroksin dan bobot molekul levotiroksin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan uji disolusi yang digunakan kecuali jika menggunakan *Uji 1*.

LARUTAN ORAL-TOPIKAL LIDOKAIN HIDROKLORIDA

Larutan Oral-Topikal Lignokain Hidroklorida Lidocaine Hydrochloride Oral Topical Solution

Larutan oral-topikal lidokain hidroklorida mengandung lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung aroma yang sesuai dan atau pemanis.

Perubahan

Baku pembanding **Lidokain BPFI**; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. **Senyawa Sejenis H Lidokain BPFI**, **Senyawa Sejenis A Ropivakain BPFI**.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 300 mg lidokain hidroklorida ke dalam corong pisah. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*, buang lapisan kloroform. Tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 2 N* ke dalam lapisan air dalam corong pisah. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform, uapkan dengan aliran udara hangat hingga kering. Larutkan hablur yang terbentuk dalam *heksana P*, uapkan dengan aliran udara hangat dan keringkan residu dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 24 jam; spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada **Lidokain BPFI**.

Tambahan persyaratan

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

pH<1071> Antara 5,0 dan 7,0

Tambahan persyaratan

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

Larutan A, *Fase gerak*, **Larutan kesesuaian sistem** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah **Lidokain BPFI**, **Senyawa Sejenis H Lidokain BPFI**, **Senyawa**

Sejenis A Ropivakain BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar zat berturut-turut adalah 0,0043 mg per ml; 0,005 mg per ml; 0,00065 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis H Lidokain dan senyawa sejenis A ropivakain tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif lidokain pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis H lidokain dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S adalah respons puncak senyawa sejenis H lidokain pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis H Lidokain BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar lidokain hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase dimetilanilina dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{157,64}{121,18}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dimetilanilina pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Ropivakain BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar lidokain dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 157,64 dan 121,18 berturut-turut adalah bobot molekul senyawa sejenis A ropivakain dan bobot molekul dimetilanilina. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{270,80}{234,34}\right) \times 100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak lidokain pada *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lidokain BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar lidokain

hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 270,80 adalah bobot molekul lidokain hidroklorida; 234,34 adalah bobot molekul lidokain. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis H lidokain	0,33	0,1
Dimetilanilina	0,37	0,01
Lidokain	1,0	-
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	-

Abaikan puncak lebih kurang dari 0,05%.

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan kalium fosfat monobasa *P* dengan kadar 4,85 g per liter, atur pH hingga 8,00 dengan penambahan natrium hidroksida 10 N.

Fase gerak Buat campuran asetonitril *P*– *Larutan A* (30:70). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Lidokain BPFI*, *Senyawa Sejenis H Lidokain BPFI*, *Senyawa Sejenis A Ropivakain BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume kecil asetonitril *P*, goyang hingga larut, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar berturut turut 0,043 mg per ml; 0,05 mg per ml; 0,0065 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 2 ml *Larutan kesesuaian sistem persediaan* ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lidokain BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,85 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan oral-topikal lidokain hidroklorida, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis H lidokain dan senyawa sejenis A ropivakain tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam

kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$, dalam tiap ml larutan oral-topikal dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times \left(\frac{270,80}{234,34} \right) \times 100$$

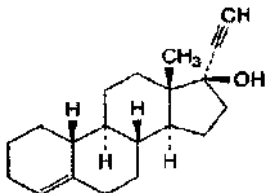
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lidokain pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lidokain BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar lidokain hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 270,80 dan 234,34 berturut-turut adalah bobot molekul lidokain hidroklorida dan lidokain.

Perubahan

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

LINESTRENOL

Lynestrenol



19-Nor-17 α -pregn-4-en-20-in-17 β -ol [52-76-6]
 $C_{20}H_{28}O$ BM 284,4

Perubahan

Lynestrenol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{20}H_{28}O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam aseton dan dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Linestrenol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

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

Hilangkan persyaratan

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 1% dalam *metanol P*, tidak menunjukkan maksimum pada rentang panjang gelombang antara 230 nm-350 nm.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran *heptana P*-aseton *P* (80:20)

Pelarut Campuran *kloroform P*-*metanol P* (9:1)

Larutan baku Timbang sejumlah *Linestrenol BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,25%.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,25%.

Larutan verifikasi Campuran volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Prosedur Totolkan masing-masing 2 µl *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Larutan verifikasi* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi *silika gel G* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit, semprot dengan larutan *asam sulfat etanol P* 20%. Panaskan lagi pada suhu 105° selama 10 menit, biarkan dingin, amati lempeng pada sinar biasa dan di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* dan bercak utama *Larutan verifikasi* berupa bercak tunggal yang kompak.

D. Larutkan 1 mg zat dalam 1 ml *asam sulfat P*: terjadi warna jingga. Tambahkan 4 ml air, kemudian 6 ml *asam sulfat P*: larutan memberikan fluoresensi kuning kehijauan bila diamati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm.

Tambahan persyaratan

Kejernihan larutan <881> Harus jernih dan tidak berwarna.

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> *Metode II* Antara 160° dan 164°.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara -9,5° sampai -11°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat kering 3,6% dalam *etanol P*.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 500 mg zat.

Hilangkan persyaratan

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Perubahan

Cemaran organik Lakukan Kromatografi gas seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan uji Larutkan 250 mg zat dalam 25,0 ml etil asetat P.

Larutan baku A Encerkan 1,0 ml Larutan uji dengan etil asetat P hingga 100,0 ml. Encerkan 1 ml larutan ini dengan etil asetat P hingga 10,0 ml.

Larutan baku B Larutkan 10 mg Linestrenol untuk identifikasi BPFI (mengandung cemaran A, B, dan C) dalam 10,0 ml etil asetat P.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,32 mm x 50 m dilapisi 1,0 µm fase diam G43 {poli(dimetil)(difenil)siloksan}. Gunakan helium P sebagai gas pembawa, dengan laju alir gas lebih kurang 3,0 ml per menit dan perbandingan split 34:1. Pertahankan suhu injektor pada 150° dan suhu detektor 300°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Waktu (menit)	Suhu (°)
0 - 30	80 → 230
30-32	230 → 310
32-42	310

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku B, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: perbandingan puncak terhadap lembah (H_p/H_v) tidak kurang dari 2,5; H_p adalah tinggi puncak cemaran B dari garis dasar dan H_v adalah tinggi di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak linestrenol. Waktu retensi linestrenol lebih kurang 38 menit. Waktu retensi masing-masing cemaran tertera pada Tabel.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama Larutan baku A dan Larutan uji (lebih kurang 1 µl) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas
Sisa degradasi	0,97	-
Cemaran A	0,99	Tidak lebih dari 3 kali respons puncak utama Larutan baku A (0,3%)
Cemaran B	1,005	-
Cemaran C	1,01	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama Larutan baku A (0,2%)
Masing-masing	-	Tidak lebih dari respons puncak

cemaran lain	-	utama Larutan baku A (0,1%)
Total cemaran	-	Tidak lebih dari 10 kali respons puncak utama Larutan baku A (1,0%)

Abaikan respons puncak 0,5 kali respons puncak utama Larutan baku A (0,05%). Abaikan puncak sisa degradasi yang mungkin muncul dari sistem injeksi.

Perubahan

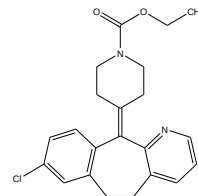
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam 40 ml tetrahidrofur P, tambahkan 5 ml larutan perak nitrat P 10% dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan indikator elektroda kaca dengan pembanding elektroda “double junction” perak-perak klorida dengan larutan kalium nitrat jenuh sebagai cairan “junction”. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 28,44 mg $C_{20}H_{28}O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

LORATADIN

Loratadine



Etil 4-(8-kloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6] siklo hepta [1,2-b]piridin-11-ilidena)-1-piperidinkarboksilat

[79794-75-5]

$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

BM 382,88

Loratadin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Perubahan

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam metanol, dalam aseton, dalam kloroform, dan dalam toluena.

Perubahan

Baku pembanding Loratadin BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin; Senyawa Sejenis A Loratadin BPFI. Senyawa Sejenis B Loratadin BPFI,

Identifikasi

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

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

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 132° dan 137°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Hilangkan persyaratan

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A loratadin dan senyawa sejenis B loratadin masing-masing tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1%; dan cemaran total tidak lebih dari 0,3%. [Catatan Berdasarkan alur sintesa, lakukan uji 1 atau uji 2. Uji 2 direkomendasikan jika 4,8-dikloro-6,11-dihidro-*H*-benzo[5,6] siklohepta [1,2-*b*]piridin-11-on merupakan senyawa sejenis yang potensial.] Lakukan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

UJI 1

Fase gerak dan Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Buat seperti *Larutan baku* pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu lakukan pengenceran secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,8 µg per ml.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Suhu kolom dipertahankan antara 25°-35°, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]siklohepta[1,2-*b*] piridin-11-il)-1 piperidin- karboksilat etil dan loratadin berturut-turut adalah lebih kurang 0,79 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama

seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur seluruh respons puncak *Larutan uji* dan respons puncak utama *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran terhadap loratadin dengan rumus:

$$\left(\frac{10.000}{W} \right) \left(\frac{C}{F} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran, jika diketahui *F* adalah 0,25 untuk 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6] siklohepta [1,2-*b*] piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil; *r_i* adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak loratadin dalam *Larutan baku*; *W* adalah jumlah loratadin dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang: ditemukan tidak lebih dari 0,2% dari 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5*H*-benzo [5,6] siklohepta [1,2-*b*]piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil; tidak lebih dari 0,1% cemaran lain; total cemaran tidak lebih dari 0,3%.

UJI 2

Larutan A Larutkan 0,96 g garam *natrium asam 1-pentanasulfonat P* dalam 900 ml air. Atur pH hingga 3,00±0,05 dengan larutan *asam fosfat P* (1:10), encerkan dengan air sampai 1000 ml, saring dan awaudarkan.

Larutan B Gunakan *Asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*, jika perlu lakukan penyesuaian seperti pada *Kesesuaian sistem*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, *Senyawa Sejenis A Loratadin BPFI*, dan *Senyawa Sejenis B Loratadin BPFI*. Larutkan dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml *Larutan A* encerkan dengan *metanol P* sampai tanda hingga diperoleh larutan dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml dan larutkan dalam 2 ml *metanol P*. Tambahkan 2 ml *Larutan A* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Elusi
0	75	25	Isokratik
0-20	75→50	25→50	gradien linier
20-30	50→40	50→60	gradien linier
30-35	40→30	60→70	gradien linier
35-45	30	70	Isokratik
45-50	30→75	70→25	tahap gradien

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dan faktor respons: lihat *Tabel*; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A loratadin dan senyawa sejenis B loratadin tidak kurang dari 1,5; dan simpangan baku relatif respons puncak loratadin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran loratadin dengan rumus:

$$\left(\frac{100}{F}\right)\left(\frac{C_s}{C_r}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

C_s adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, C_r adalah kadar loratadin dalam mg per ml *larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang, F adalah faktor respons relatif seperti ditunjukkan dalam tabel ($F = 1,0$ untuk cemaran yang tidak diketahui); r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak loratadin dalam *Larutan baku*.

Tabel

Senyawa sejenis	Waktu retensi relatif terhadap loratadin	Faktor respons relatif (F) terhadap loratadin
Senyawa sejenis loratadin A	0,50	1,00
Senyawa sejenis loratadin B	0,53	0,89
8-Kloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]siklohepta-[1,2-b]piridin-11-on	0,70	0,60
8-kloro-6,11-dihidro-11-[N-metil-4-piperidinil] 11-hidroksi-5H-benzo[5,6]siklohepta-[1,2-b]piridin	0,75	0,46
4,8-Dikloro-6,11-dihidro- 5H-benzo[5,6]siklohepta-[1,2-b]piridin-11-on	1,23	0,92
8-kloro-6,11-dihidro-11-[N-	1,60	0,42

etoksikarbonil-4-piperidinil]11-hidroksi-5H-benzo[5,6]siklohepta-[1,2-b]piridin	1,83	1,08
4,8-Dikloro-6,11-dihidro-11-[N-etoksikarbonil-4-piperilidena-5H-benzo[5,6]siklohepta-[1,2-b]piridin		
Loratadin	1,0	1,0

Tambahan persyaratan

Cemaran Organik

UJI 1

[Catatan Berdasarkan proses sintesa dapat digunakan *Prosedur 1* atau *Prosedur 2*. *Prosedur 2* direkomendasikan jika 4,8-dikloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]siklohepta[1,2-b]piridin-11-on adalah senyawa sejenis yang potensial.]

Fase gerak dan Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,8 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,4 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 25°-35°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*; rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 4,0%.

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

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak loratadin dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar loratadin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Fluoroloratadin	0,79	0,25	0,2
Loratadin	1,0	-	-
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,3

UJI 2

Larutan A Timbang 0,96 g *natrium 1-pentansulfonat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan 900 ml air. Atur pH hingga $3,00 \pm 0,05$ menggunakan *asam fosfat P* (1 dalam 10) encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

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

Larutan baku persediaan Pada labu tentukur yang sesuai masukkan *Loratadin BPFI*, *Senyawa sejenis A Loratadin BPFI*, dan *Senyawa sejenis B Loratadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per ml.

Larutan baku Pipet 1 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml *Larutan A*, encerkan dengan *metanol* sampai tanda. Larutan mengandung *Loratadin BPFI*, *Senyawa sejenis A Loratadin BPFI*, dan *Senyawa sejenis B Loratadin BPFI* masing-masing dengan kadar 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dengan 2 ml *metanol P*. Tambahkan 2,0 ml *Larutan A* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda hingga kadar 10 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
20	50	50
30	40	60
35	30	70
45	30	70
50	75	25

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*; rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara *Senyawa sejenis A Loratadin BPFI* dan *Senyawa sejenis B Loratadin BPFI* tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif untuk puncak loratadin tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak loratadin *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar loratadin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A loratadin	0,50	1,00	0,1
Senyawa sejenis B loratadin	0,53	0,89	0,1
Senyawa sejenis C loratadin	0,70	0,60	0,1
Hidroksi deasil analog	0,75	0,46	0,1
Loratadin	1,00	-	-
Diklorobenzo-siklohetapiridinon	1,23	0,92	0,1
Hidroksiloratadin	1,60	0,42	0,1
4-Kloroloratadin	1,83	1,08	0,1
Cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,3

Perubahan

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

Dapar A Larutan *kalium fosfat* dibasa 0,01 M. Masukkan lebih kurang 1,74 g *kalium fosfat* *dibasa anhidrat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar B Larutan *kalium fosfat* dibasa 0,6 M. Masukkan lebih kurang 105 g *kalium fosfat* *dibasa anhidrat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Asam hidroklorida 0,05 N Masukkan 500 ml air ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 83 ml *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar A* (60:60:70), atur pH hingga 7,2 dengan penambahan larutan *asam fosfat P* 10%, saring dan awaudarakan.

Pengencer Masukkan 400 ml *asam hidroklorida 0,05 N* dan *Dapar B* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan campuran *asetonitril P-metanol P* (1:1) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dengan *Pengencer*, bila perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom antara 25°-35°, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, dalam zat dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar loratadin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu antara 2°-30°.

Tambahan persyaratan

Penandaan Jika tidak menggunakan *Cemaran organik uji 1*, pada etiket harus dicantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan.

TABLET LORAZEPAM

Lorazepam Tablets

Tablet lorazepam mengandung lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Lorazepam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. **Senyawa sejenis A** *Lorazepam BPFI*. **Senyawa sejenis B** *Lorazepam BPFI*. **Senyawa Sejenis C** *Lorazepam BPFI*. **Senyawa Sejenis D** *Lorazepam BPFI*. **Senyawa Sejenis E** *Lorazepam BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 15 mg lorazepam, tambahkan 40 ml *aseton P*, aduk selama 5 menit. Saring melalui kertas saring dengan porositas sangat halus yang sebelumnya telah dicuci dengan *aseton P*. Uapkan filtrat di atas tangas uap dengan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dalam 1 ml *aseton P*, tambahkan 20 ml *2,2,4-trimetilpentana P*. Panaskan larutan di atas lempeng pemanas perlahan-lahan hingga mendidih dan uapkan hingga volume lebih kurang 10 ml. Angkat larutan dari lempeng pemanas, uapkan dengan aliran udara hingga kering. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 60° selama 1 jam: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lorazepam BPFI*.

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

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit dan 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali penggunaan volume injeksi 50 µl.

Larutan baku Timbang saksama *Lorazepam BPFI*, tambahkan *etanol P* untuk melarutkan lorazepam tidak lebih dari 10% dari jumlah volume *Larutan baku*. Tambahkan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan alikot, saring menggunakan penyaring yang sesuai.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q) dan dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah *Pengencer* setara dengan 50% volume labu, sonikasi selama 10 menit dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sentrifus sebagian dari larutan selama 10 menit pada 2000 rpm. Kadar larutan lebih kurang 0,1 mg per ml lorazepam.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

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

Hilangkan persyaratan

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-dioksan *P*-asam asetat glisial *P* (91:5:4)

Penjerap Lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah dicuci dengan campuran kloroform *P*-etil asetat *P*-metanol *P* (2:1:1)

A. *Larutan uji* Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 4,0 mg lorazepam, masukkan ke dalam penyaringan kaca masir. Ekstraksi dua kali tiap kali dengan 1 ml kloroform *P*, kemudian dua kali, tiap kali dengan 1 ml metanol *P*. Kumpulkan filtrat dalam tabung sentrifuga. Uapkan filtrat dengan aliran gas nitrogen pada suhu ruang hingga kering. Larutkan residu dalam 2,0 ml kloroform *P* dan sentrifus, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis C lorazepam BPFI*, *Senyawa sejenis D lorazepam BPFI*, dan *Senyawa sejenis E lorazepam BPFI*, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar masing-masing 1,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran dari *Larutan baku* dalam kloroform *P*, hingga diperoleh larutan dengan kadar 40 µg per ml, 20 µg per ml, dan 10 µg per ml.

Prosedur Tidak lebih dari 30 menit setelah pembuatan, totolkan secara terpisah masing-masing 50 µl *Larutan uji*, *Larutan identifikasi*, *Larutan baku*, *Enceran larutan baku A*, dan *Enceran larutan baku B* pada *Penjerap* dan biarkan bercak kering. Masukkan

lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 2 cm-3 cm dari batas atas lempeng. Angkat lempeng tandai batas rambat dan biarkan mengering selama 30 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku* dan *Enceran Larutan baku* [*Catatan Harga R_f dan intensitas bercak Senyawa sejenis C lorazepam BPFI dalam Larutan baku mendekati meskipun tidak perlu terlalu tepat dengan salah satu dari bercak lain selain bercak utama dari Larutan uji.*] Jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 4,0%.

B. *Larutan uji* Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 25,0 mg lorazepam, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 15 ml, tambahkan 2,5 ml aseton *P*, tutup tabung dan sentrifus, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Lorazepam BPFI*, larutkan dalam aseton *P* hingga kadar 100 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah 50 µl *Larutan uji* dan 10 µl *Larutan baku* pada *Penjerap*. Biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat tidak kurang dari 10 cm di atas titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot tipis dengan asam sulfat 2 *N*, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit dan semprot berturut-turut dengan larutan natrium nitrit *P* (1 dalam 1000), larutan amonium sulfamat *P* (1 dalam 200), dan larutkan *N*-(1-naftil) etilendiamina dihidroklorida *P* (1 dalam 1000), keringkan lempeng dengan aliran udara setiap kali setelah penyemprotan. Amati lempeng di bawah cahaya tampak. Bercak dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau tidak lebih intensif dari bercak utama dari *Larutan baku* pada harga R_f yang sesuai, yang menunjukkan tidak lebih dari 0,1% *Senyawa sejenis B lorazepam*.

Tambahan persyaratan

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

Dapar Larutan natrium asetat trihidrat *P* dalam air dengan kadar 67,7 g per liter. Atur pH 5,0±0,5 dengan asam asetat glisial *P*.

Fase gerak Buat campuran asetonitril *P*-asam asetat glisial *P*-air (50:1,2:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran metanol *P*-*Dapar* (75:25)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,6 µg per ml.

Larutan identifikasi puncak Larutan yang mengandung 0,16 mg per ml *Lorazepam BPFI*;

masing-masing 1,6 µg per ml *Senyawa Sejenis A Lorazepam BPFI*; *Senyawa Sejenis B Lorazepam BPFI*; *Senyawa sejenis C Lorazepam BPFI*; *Senyawa Sejenis D Lorazepam BPFI*; *Senyawa Sejenis E Lorazepam BPFI* dalam *Pengencer*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 21,3 mg lorazepam ke dalam labu tentukur 25-ml. Tambahkan 20 ml *Pengencer*, kocok selama 15 menit, jangan diencerkan sampai tanda. Sentrifus pada 2000 rpm selama 15 menit, saring beningan melalui membran polietersulfon dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Pengencer*. Kadar larutan lebih kurang 0,16 mg per ml lorazepam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel lebih kurang 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 5°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Alat dilengkapi dengan pendingin wadah sampel, suhu diatur pada 4°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi puncak*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A lorazepam dan senyawa sejenis E lorazepam tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif tidak lebih dari 5%; waktu retensi relatif lihat *Tabel*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 50 menit. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak lorazepam *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Lorazepam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar lorazepam dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; F adalah faktor respon relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Lorazepam	1,0	1,0	-
Senyawa sejenis D lorazepam	1,4	1,0	0,5

Senyawa sejenis A lorazepam	1,7	-	-
Senyawa sejenis E lorazepam	1,9	1,3	0,5
Senyawa sejenis C lorazepam	2,1	1,0	3,0
Senyawa sejenis B lorazepam	5,5	1,0	0,2
Cemaran lain yang tidak diketahui	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	4,0

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P-air (40:0,4:60)*, saring dan awaudarakan.

Pengencer Campuran *metanol P - air (85:15)*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *Pengencer*, sonikasi selama 10 menit dan kocok secara mekanik selama 20 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok dan sentrifus sebagian volume larutan pada 2000 rpm selama 10 menit. Encerkan beningan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg lorazepam per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_s adalah kadar *Lorazepam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar lorazepam dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

MAGNESIUM OKSIDA

Magnesium Oxide

Magnesium Oksida [1309-48-4]

MgO

BM 40,30

Magnesium oksida mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 100,5%, MgO, setelah dipijarkan.

Pemerian Serbuk atau serbuk granul putih; sangat ruah atau relatif padat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam asam encer; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan dalam *asam klorida encer P*, menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Perubahan

Sisa pemijaran <1111> Tidak lebih dari 10%; penetapan dilakukan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 500 mg sampai 1000 mg zat, di dalam krus platina yang telah ditara, lakukan pemijaran pada rentang suhu 800°-900°(±25°) hingga bobot tetap.

Perubahan

Alkali bebas dan garam larut Tidak lebih dari 2,0%; penetapan dilakukan sebagai berikut: didihkan 2,0 g zat dalam 100 ml air selama 5 menit dalam gelas piala tertutup, saring dalam keadaan panas. Biarkan sampai dingin, masukkan dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Pada 50 ml larutan tambahkan merah metil LP dan titrasi dengan asam sulfat 0,1 N LV: diperlukan tidak lebih dari 2,0 ml. Uapkan 25 ml sisa larutan hingga hampir kering dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: residu tidak boleh lebih dari 10 mg.

Zat tidak larut asam Tidak lebih dari 0,1%; penetapan dilakukan sebagai berikut: Campur 2 g zat dengan 75 ml air, tambahkan sedikit asam hidroklorida P, kocok sampai larut sempurna, didihkan selama 5 menit. Jika terdapat zat tidak larut, saring dan cuci dengan air, hingga air cucian bebas dari klorida, pijarkan.

Perubahan

Kalsium Tidak lebih dari 1,1%.

Asam klorida encer, Larutan lantanum, Larutan baku, Blangko Lakukan seperti tertera pada *Kalsium* dalam *Magnesium Karbonat*.

Larutan uji Masukkan 250 mg zat yang baru dipijar ke dalam gelas piala, biarkan selama 1 jam dalam rentang suhu 800°-900°(±25°). Tambahkan 30 ml Asam hidroklorida encer, aduk hingga larut, jika perlu panaskan. Pindahkan larutan ke dalam labu

tentukur 200-ml yang berisi 4 ml *Larutan lantanum*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kalsium* dalam *Magnesium Karbonat*. Hitung persentase kalsium dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{0,001CV}{W} \right)$$

C adalah kadar; 0,001 adalah konversi dari µg per ml ke mg per ml; *V* adalah volume *Larutan uji* dalam ml; *W* adalah jumlah magnesium oksida dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; pengujian menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 35 ml asam hidroklorida 3 N, uapkan larutan di atas tangas uap sampai kering. Menjelang akhir penguapan, aduk terus untuk menghancurkan residu hingga diperoleh serbuk kering. Larutkan residu dalam 20 ml air, uapkan hingga kering dengan cara yang sama. Larutkan kembali residu dalam 20 ml air, jika perlu saring dan encerkan dengan air hingga 40 ml. Pada 20 ml larutan tambahkan air hingga 25 ml.

Besi <331> Tidak lebih dari 0,05%; larutan uji dibuat sebagai berikut: Didihkan 40 mg zat dengan 5 ml asam nitrat 2 N selama 1 menit. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 50 ml. Encerkan 25 ml larutan dengan air hingga 45 ml dan tambahkan 2 ml asam hidroklorida P.

Kerapatan serbuk ruahan dan serbuk mampat <891> *Metode I* Lakukan seperti tertera pada prosedur *Kerapatan serbuk ruahan*.

Perubahan

Penetapan kadar

Amonium hidroksida encer Timbang saksama lebih kurang 67 g amonium hidroksida P (lebih kurang 75 ml), masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar Timbang lebih kurang 5,4 g amonium klorida P masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan 20 ml air. Atur pH hingga lebih kurang 10 dengan penambahan Amonium hidroksida encer, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persediaan Pijarkan sejumlah magnesium oksida hingga bobot tetap pada rentang suhu 800°-900°(±25°). Timbang saksama lebih kurang 320 mg zat yang sudah dipijarkan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 20 ml asam hidroklorida 2 N, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 20 ml *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml, encerkan dengan air hingga volume 300 ml. *Larutan uji* setara dengan 64 mg magnesium oksida yang telah dipijarkan.

Prosedur Masukkan 10 ml *Dapar* dan 50 mg indikator *hitam mordant campur P* ke dalam *Larutan uji*, panaskan hingga suhu 40°. Lakukan titrasi dengan *natrium edetat 0,1 M LV* hingga terjadi warna biru pada titik akhir. Lakukan penetapan blangko, catat volume pemakaian *natrium edetat 0,1 M LV* (V_S). Hitung volume pemakaian *natrium edetat 0,1 M* dalam ml (V_{Ca}) dengan rumus :

$$V_{Ca} = \left(\frac{W \times L_{Ca}}{F_{Ca} \times 100} \right)$$

W adalah bobot magnesium oksida yang telah dipijarkan dalam mg dari *Larutan uji*; L_{Ca} adalah kadar kalsium dalam persen seperti yang diperoleh pada *Uji batas kalsium*; F_{Ca} adalah bobot kalsium setara dengan 1 ml *natrium edetat 0,1 M LV*, 4,008 mg. Hitung persentase magnesium oksida, MgO , dalam zat dengan rumus:

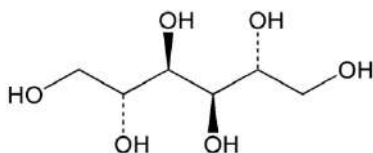
$$(V_S - V_{Ca}) \times \left(\frac{F_{MgO}}{W} \right) \times 100$$

V_S adalah volume titran dalam ml yang digunakan oleh *Larutan uji*; V_{Ca} adalah volume titran dalam ml yang digunakan oleh kalsium; F_{MgO} adalah bobot magnesium oksida setara dengan 1 ml *natrium edetat 0,1 M*, 4,030 mg; W adalah bobot magnesium oksida yang telah dipijarkan dalam mg dari *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket cantumkan rentang kerapatan serbuk ruahan.

MANITOL Mannitol



D-Manitol [69-65-8]
 $C_6H_{14}O_6$

BM 182,17

Perubahan

Manitol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_6H_{14}O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau granul mengalir bebas; tidak berbau; rasa manis.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam larutan basa; sukar larut dalam piridina; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembeding *Manitol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku

Perubahan

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Manitol BPFI*. Jika terjadi perbedaan lakukan pengukuran serapan inframerah dari residu yang diperoleh sebagai berikut:

Larutan baku Larutkan 25 mg *Manitol BPFI* dalam 0,25 ml air tanpa pemanasan. Larutan jernih. Uapkan hingga kering dengan pemanasan menggunakan "microwave oven" 600 W–700 W selama 20 menit atau panaskan dalam oven pada suhu 100° selama 1 jam, lakukan pengeringan secara bertahap dalam hampa udara hingga diperoleh residu kering putih, tidak lengket atau serbuk kekuningan.

Larutan uji Larutkan 25 mg zat dalam 0,25 ml air tanpa pemanasan. Larutan jernih. Uapkan hingga kering dengan pemanasan menggunakan "microwave oven" 600–700 W selama 20 menit, atau panaskan dalam oven pada suhu 100° selama 1 jam, lakukan pengeringan secara bertahap dalam hampa udara hingga diperoleh residu kering putih, tidak lengket atau serbuk kekuningan.

Perubahan

Jarak lebur <1021> Antara 165° dan 170°.

Hilangkan persyaratan

Rotasi jenis <1081> Antara +137° dan +145°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Masukkan lebih kurang 1 g zat yang ditimbang saksama ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40 ml larutan *amonium molibdat P* (1 dalam 10), jika perlu saring terlebih dahulu. Tambahkan 20 ml *asam sulfat 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Tambahan persyaratan

Kejernihan larutan Larutan jernih dan tidak berwarna; kejernihan sama dengan air atau opalesen tidak lebih dari *Suspensi baku* dan warna tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Larutan hidrazin sulfat Buat larutan *hidrazin sulfat P* 10,0 mg per ml, biarkan selama 4 jam–6 jam.

Larutan metenamin Timbang 2,5 g metenamin P, masukkan dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, larutkan dalam 25 ml air.

Suspensi opalesen primer Tambahkan 25,0 ml *Larutan hidrazin sulfat* pada *Larutan metenamin*, campur dan biarkan selama 24 jam. Larutan stabil selama 2 bulan, simpan dalam wadah kaca bebas dari permukaan kasar. Larutan tidak boleh lengket pada kaca dan harus dicampur sempurna sebelum digunakan.

Baku opalesen Encerkan 15,0 ml *Suspensi opalesen primer* dengan air sampai 1000 ml. Larutan dibuat segar dan dapat disimpan sampai 24 jam.

Suspensi baku Tambahkan 95,0 ml air pada 5,0 ml *Baku opalesen*. Campur dan kocok sebelum digunakan.

Larutan baku Pipet 3,0 ml besi(III) klorida LK, 3,0 ml kobalt(II) klorida LK, 2,4 ml tembaga(II) sulfat LK ke dalam labu tentukur 1000 ml. Encerkan dengan asam hidroklorida P 1% sampai tanda.

Larutan uji Buat larutan zat mengandung manitol 100,0 mg per ml.

Prosedur Bandingkan warna, kejernihan, dan opalesen sejumlah volume sama *Suspensi baku*, *Larutan baku*, dan *Larutan uji*.

Tambahan persyaratan

Konduktivitas Tidak lebih dari 20 μ S per cm pada suhu 25°. Lakukan penetapan menggunakan 20,0 g zat yang dilarutkan dalam air bebas karbon dioksida P yang disiapkan dengan cara pemanasan pada suhu 40°-50°. Setelah dingin ukur konduktivitas larutan sambil diaduk perlahan dengan pengaduk magnetik.

Tambahan persyaratan

Batas mikroba <51> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^3 koloni per g; total angka kapang dan khamir tidak lebih dari 10^2 koloni per g. Uji terhadap *Escherichia coli* memberikan hasil negatif. Jika digunakan untuk penggunaan parenteral Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^2 koloni per g.

Tambahan persyaratan

Endotoksin bakteri <201> Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi tanpa proses penghilangan endotoksin lebih lanjut memenuhi syarat: tidak lebih dari 4 unit Endotoksin FI untuk sediaan parenteral dengan kadar manitol 100 g per liter atau kurang; tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI untuk sediaan parenteral dengan kadar manitol lebih dari 100 g per liter.

Hilangkan persyaratan

Keasaman Larutkan 5,0 g zat dalam 50 ml air bebas karbon dioksida P, tambahkan 3 tetes fenoltalein LP, titrasi dengan natrium hidroksida 0,020 N LV sampai titik akhir warna merah muda: diperlukan tidak lebih dari 0,30 ml natrium hidroksida 0,020 N untuk netralisasi.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 1,000 g zat yang dikeringkan pada suhu 105° selama 4 jam.

Hilangkan persyaratan

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,007%; pengujian dilakukan menggunakan 2,0 g zat, kekeruhan yang terjadi tidak lebih keruh dari 0,20 ml asam hidroklorida 0,020 N.

Hilangkan persyaratan

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,01%; pengujian dilakukan menggunakan 2,0 g zat, kekeruhan yang terjadi tidak lebih keruh dari 0,20 ml asam sulfat 0,020 N.

Hilangkan persyaratan

Arsen <321> Metode II Tidak lebih dari 1 bpj.

Perubahan

Gula mereduksi Tidak lebih dari 0,1% sebagai glukosa.

Larutan tembaga sulfat Buat larutan tembaga(II) sulfat P dalam air dengan kadar 69,2 mg per ml.

Larutan kalium natrium tartrat Larutkan 173 g kalium natrium tartrat P dan 50 g natrium hidroksida P dalam 400 ml air. Panaskan sampai mendidih, biarkan dingin dan encerkan dengan air bebas karbon dioksida P sampai 500 ml.

Larutan tembaga-tartrat Campur sejumlah volume sama *Larutan tembaga sulfat* dan *Larutan kalium natrium tartrat* segera sebelum digunakan.

Prosedur Timbang 7,0 g zat, tambahkan 15 ml air. Didihkan secara perlahan dengan 40 ml *Larutan tembaga-tartrat* selama 3 menit dan biarkan selama 2 menit: terbentuk endapan. Saring melalui penyaring kaca masir 10 μ m–16 μ m (dilapisi dengan tanah diatome) atau penyaring kaca masir 5 μ m–10 μ m. Bilas residu dengan air panas (50°-60°) sampai air bilasan tidak bersifat basa dan saring melalui penyaring kaca masir, buang semua filtrat. Larutkan endapan dalam 20 ml larutan besi(III) sulfat (larutkan 50 g besi(III) sulfat P dalam air, tambahkan 200 ml asam sulfat P, tambahkan air hingga 1000 ml), saring melalui penyaring kaca masir, bilas saringan dengan 15 ml–20 ml air. Campur bilasan dan filtrat, panaskan sampai 80°, titrasi dengan kalium permananganat 0,02 M LV: warna hijau berubah menjadi merah muda, warna bertahan sekurang-kurangnya selama 10 detik.

Tambahan persyaratan

Nikel Tidak lebih dari 1 bpj.

Larutan uji Suspensikan 10,0 g zat dalam 30 ml asam asetat encer P (115 g per liter-125 g per liter), tambahkan air, kocok hingga larut. Encerkan dengan air sampai 100,0 ml. Tambahkan 2,0 ml larutan jenuh amonium pirolidinditio karbamat (lebih kurang 10 g per liter) dan 10,0 ml metil isobutil keton P jenuh air, kocok selama 30 detik lindungi dari cahaya. Biarkan lapisan memisah, gunakan lapisan metil isobutil keton.

Larutan baku Buat tiga larutan baku seperti tertera pada *Larutan uji* tanpa zat uji, pada ketiga larutan baku tambahkan berturut-turut 0,5 ml, 1,0 ml, dan 1,5 ml larutan baku nikel (10 bpi).

Blanko Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, tanpa zat uji, menggunakan metil isobutil keton *P* jenuh air.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Blanko* secara berurutan pada garis emisi 232,0 nm dengan Spektrofotometer Serapan Atom seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>, dilengkapi dengan lampu "hollow-cathode" nikel, menggunakan nyala asetilena-udara. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* terhadap kadar nikel dalam µg per ml. Dari kurva yang diperoleh hitung kadar nikel, Ni, dalam µg per ml *Larutan uji*.

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem A*, *Larutan kesesuaian sistem B*, *Larutan baku B*, *Larutan baku C*, *Larutan uji*, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku B*, *Larutan C* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)	Keterangan
Isomalt (puncak pertama)	0,60	-	
Maltitol	0,69	-	
Isomalt (puncak kedua)	0,73	-	
Manitol	1,0		
Sorbitol	1,2	2,0	Tidak lebih besar dari puncak utama <i>Larutan baku B</i>
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,10	Tidak lebih besar dua kali dari puncak utama <i>Larutan baku C</i>
Total isomalt dan maltitol	-	2,0	Tidak lebih besar dari puncak utama <i>Larutan baku B</i>

Total cemaran	-	2,0	Tidak lebih besar dari puncak utama <i>Larutan baku B</i>

Abaikan puncak cemaran lebih kecil dari 0,05%; setiap puncak yang lebih besar dari puncak utama *Larutan baku C*.

Perubahan

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

Fase gerak Air yang telah diawaudarkan.

Larutan kesesuaian sistem A Timbang saksama sejumlah sorbitol dan *Manitol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar masing-masing 25,0 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem B Timbang sejumlah maltitol dan isomalt, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar masing-masing 1,0 mg per ml.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Manitol BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar 50,0 mg per ml.

Larutan baku B Pipet 2,0 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku C Pipet 0,5 ml *Larutan baku B*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Buat larutan zat dengan kadar manitol 50,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias yang dipertahankan pada suhu tetap dan kolom 7,8 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L19*. Pertahankan suhu kolom pada 85°±2°, suhu detektor pada 40°, laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sorbitol dan manitol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku A* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi manitol dan ukur respons puncak utama. [Catatan Waktu retensi manitol lebih kurang 20 menit.] Hitung persentase manitol, C₆H₁₄O₆, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku A*; C_S adalah kadar *Manitol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku A*; C_U adalah kadar manitol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

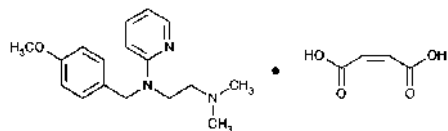
Tambahan persyaratan

Penandaan Untuk pembuatan sediaan parenteral, pada etiket harus tertera kadar maksimum endotoksin bakteri.

MEPIRAMIN MALEAT

Pirilamin Maleat

Pyrilamine Maleat



2-[[2-(Dimetilamino)etil](p-metoksibenzil)-amino]-piridin maleat (1:1) [59-33-6]

$C_{17}H_{23}N_3O.C_4H_4O_4$

BM 401,46

Mepiramin maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{17}H_{23}N_3O.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering, pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P selama 5 jam.

Pemerian Serbuk hablur putih, biasanya berbau lemah. Larutan bersifat asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter dan dalam benzena.

Baku pembanding *Mepiramin Maleat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mepiramin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 10 µg per ml dalam asam sulfat 0,5 N, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mepiramin Maleat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang lebih kurang 236 nm dan 312 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Suhu lebur <1021> Metode I Antara 99° dan 103°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Perubahan

Cemaran organik

Uji 1

Lakukan penetapan secara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran etilasetat P-dietilamina P-n-heksana P-metanol P (93:7:1:1).

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mepiramin Maleat BPFI*, larutkan dalam campuran metanol P-amonium hidroksida P (200:1) hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Encerkan dengan pelarut yang sama hingga diperoleh *Larutan baku A, B, dan C* dengan komposisi sebagai berikut:

Larutan baku	Pengenceran	Kadar baku pembanding mg per ml	Persentase (%), untuk pembanding dengan Larutan uji)
A	(1 dalam 4)	0,1	0,5
B	(3 dalam 20)	0,06	0,3
C	(1 dalam 20)	0,02	0,1

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam campuran metanol P-amonium hidroksida P (200:1) hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku A, B, dan C* pada lempeng kromatografi campuran silika gel. [Catatan Lempeng telah dilalui Fase gerak selama 2 jam dan dikeringkan.] Masukkan ke dalam bejana kromatografi, biarkan Fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng dan biarkan kering di udara, amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama pada kromatogram dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau intensif dari bercak utama *Larutan baku A* (0,5%) dan jumlah semua bercak lain kecuali bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Tambahan persyaratan

Uji 2

Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran amonium asetat 0,01 M-metanol P-trietilamina P (40:60:0,1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mepiramin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu

tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatograf selama 25 menit. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. [Catatan Abaikan respons puncak maleat yang terelusi dekat dengan puncak pelarut.] Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$10.000 \times \left(\frac{C}{W} \right) \times \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Mepiramin Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah respons puncak utama *Larutan baku*.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat.

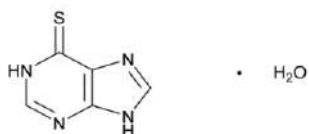
Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*. Tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai warna hijau biru. Lakukan penetapan blangko dan koreksi jika perlu.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N* setara dengan 20,07 mg $C_{17}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

MERKAPTOPURIN Mercaptopurine



Perubahan

Purin-6-tiol monohidrat [6112-76-1]

$C_5H_4N_4S \cdot H_2O$

$C_5H_4N_4S$ [50-44-2]

BM 170,19

BM 152,18

Merkaptopurin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_5H_4N_4S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, warna kuning, tidak berbau atau praktis tidak berbau. Melebur pada suhu tidak lebih dari 308°, disertai peruraian.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam aseton dan dalam eter; larut dalam etanol panas dan dalam larutan alkali encer; sukar larut dalam *asam sulfat 2 N*.

Perubahan

Baku pembanding *Merkaptopurin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Tambahan persyaratan

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Perubahan

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 12,0%; lakukan penetapan menggunakan 0,3 g zat dalam 30 ml *metanol P* dan 5 g *asam salisilat P* sebagai media.

Fosfor Tidak lebih 100 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan 200 mg zat dengan 2 ml *asam sulfat 15 N* dalam tabung reaksi besar, secara berkala tambahkan *asam nitrat P* tetes demi tetes secara hati-hati. Lanjutkan pemanasan hingga semua cairan praktis menguap dan residu tidak berwarna. Pindahkan residu ke dalam labu tentukur 25-ml dengan bantuan sedikit air, tambahkan 1 ml *asam sulfat 15 N*, 0,5 ml *asam nitrat P*, 0,75 ml *amonium molibdat LP* dan 1 ml *asam aminonaftholsulfonat LP*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan campuran selama 5 menit, ukur serapan larutan pada panjang gelombang 750 nm terhadap blangko yang diperlakukan sama. Serapan larutan ini tidak lebih besar dari serapan 2 ml larutan baku fosfat yang diperlakukan sama mulai dari "tambahkan 1 ml *asam sulfat 15 N*". Larutan baku fosfat mengandung 43,96 µg *kalium fosfat monobasa P* kering per ml, setara dengan 10 µg P (0,010%).

Tambahan persyaratan

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

Larutan A Buat larutan *asam format P* 0,1% dalam air.

Larutan B Campuran *metanol P*-*Larutan A* (2:98).

Larutan C Campuran *metanol P*-*Larutan A* (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan B* dan *Larutan C* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Merkaptopurin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml. [Catatan Gunakan metanol *P* setara dengan 2,5% volume akhir untuk membantu melarutkan.]

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar merkaptopurin lebih kurang 1,2 µg per ml.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar merkaptopurin lebih kurang 0,06 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per ml. [Catatan Suntikkan *Larutan uji* dalam 1 jam setelah pembuatan.]

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30° dan “autosampler” pada 4°. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	100	0
8	100	0
20	0	100
25	0	100
27	100	0
30	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “signal to noise” tidak kurang dari 10.

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

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak merkaptopurin dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Merkaptopurin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;

C_u adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; F adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Faktor respon relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A	0,54	6,3	0,15
didanosin			
Merkaptopurin	1,00	-	-
Merkaptopurin disulfida	2,90	4,4	0,15
Cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,5

Abaikan puncak cemaran lebih kecil dari 0,05%.

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan amonium asetat *P* 0,77 g per liter dalam air.

Fase gerak Buat campuran metanol *P* -*Larutan A* (25:75).

Larutan baku persediaan Larutan mengandung merkaptopurin 0,2 mg per ml dalam campuran air-metanol *P* (1:1) yang dibuat sebagai berikut: Timbang saksama sejumlah *Merkaptopurin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan metanol *P* hingga 50% volume labu tentukur. Kocok secara mekanik hingga larut dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar merkaptopurin 0,02 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama 25 mg zat, pindahkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 25 ml metanol *P*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 45 menit dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 325 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L68* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan

Larutan uji ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase merkaptopurin, $C_5H_4N_4S$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Merkaptopurin BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

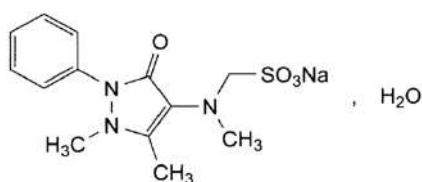
Perubahan judul

DIPIRON

Metamipron

Metamizol natrium

Dipyrone



Perubahan

Natrium [(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N-metilamino] metansulfonat monohidrat [5907-38-0]

$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$

BM 351,4

Dipiron mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Tambahan persyaratan

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam metilena klorida.

Tambahan persyaratan

Baku Pembanding Metamizol Natrium BPFI; Senyawa Sejenis A Metamizol BPFI; Senyawa Sejenis B Metamizol BPFI; Senyawa Sejenis C Metamizol BPFI; Senyawa Sejenis D Metamizol BPFI; Senyawa Sejenis E Metamizol BPFI.

Perubahan

Identifikasi

Lakukan identifikasi A dan D atau B, C, dan D.

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

B. Larutkan 50 mg zat dalam 1 ml hidrogen peroksida P: terjadi warna biru yang dengan cepat memudar dan berubah menjadi merah intens dalam beberapa menit.

Tambahan persyaratan

C. Masukkan 100 mg zat dalam tabung reaksi, tambahkan beberapa manik kaca dan larutkan zat dalam 1,5 ml air. Tambahkan 1,5 ml asam hidroklorida P 7,3% kemudian pada ujung terbuka tabung, tempatkan kertas saring yang telah dibasahi larutan kalium iodat P 20 mg dalam 2 ml kanji LP. Panaskan perlahan, uap belerang dioksida yang terjadi mewarnai kertas saring menjadi biru. Setelah pemanasan perlahan selama 1 menit, ambil batang pengaduk dengan setetes larutan asam kromotropak P 1%, garam natrium dalam asam sulfat P dan tempatkan pada ujung terbuka tabung: dalam 10 menit terjadi warna biru-violet pada tetesan pereaksi.

D. Menunjukkan reaksi Natrium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>, menggunakan 0,5 ml larutan zat 5,0% dalam air bebas karbon dioksida P.

Hilangkan persyaratan

Natrium bisulfit Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml air; larutan jernih, tambahkan biru bromotimol LP; larutan berwarna hijau.

Tambahan persyaratan

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 5,0% dalam air bebas karbon dioksida P.

Tambahan persyaratan

Warna dan akromisitas <1291> Metode III warna larutan tidak lebih intensif dari Larutan padanan V6; lakukan penetapan menggunakan larutan 5,0% dalam air bebas karbon dioksida P segera setelah disiapkan.

Tambahan persyaratan

Keasaman kebasaan Pada 5 ml larutan zat 5,0% dalam air bebas karbon dioksida P, tambahkan 0,1 ml fenoltalein LP: larutan tidak berwarna. Diperlukan tidak lebih dari 0,1 ml natrium hidroksida 0,02 N untuk mengubah warna indikator menjadi merah muda.

Tambahan persyaratan

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 150 mg zat dalam 15 ml air.

Hilangkan persyaratan

Arsen <321> Tidak lebih dari 2 bpj.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Antara 4,9% dan 5,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap menggunakan 1 g zat.

Perubahan

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 20 bpj. Gunakan 12 ml larutan segar yang dibuat dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 20,0 ml air. Sebagai pembanding *Larutan baku timbal* 2 bpj.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> [Catatan Gunakan larutan segar.]

Dapar Buat campuran larutan *natrium dihidrogen fosfat P* 6 mg per ml- *trietilamina P* (1000:1), atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida P* 42%.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (72:28), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa sejenis A Metamizol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dan encerkan dalam *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku B Pipet 1 ml *Larutan baku A* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml yang berisi 5,0 mg *Senyawa sejenis E Metamizol BPFI*, larutkan. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku C Larutkan 40 mg zat dalam 20,0 ml *metanol P*, dididihkan di bawah refluks selama 10 menit. Diamkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* hingga 20,0 ml.

Larutan baku D Encerkan 1 ml *Larutan baku A* dengan *metanol P* hingga 100,0 ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,8 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak dan bahu (*Hp/Hv*) tidak kurang dari 3,0. *Hp* adalah tinggi puncak senyawa sejenis A dari garis dasar dan *Hv* adalah tinggi di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak senyawa sejenis A dari puncak senyawa sejenis E. Waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap metamizol tertera pada *Tabel*. (waktu retensi metamizol lebih kurang 2 menit)

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku B, C, D*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama empat setengah kali waktu retensi metamizol, rekam kromatogram dan ukur

semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis.

Masing-masing senyawa sejenis dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas
Senyawa sejenis A	0,7	-
Senyawa sejenis E	0,8	Tidak lebih dari 1,5 kali respons puncak utama <i>Larutan baku D</i> (0,15%)
Metamizol	1	-
Senyawa sejenis C	2,5	Tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama <i>Larutan baku D</i> (0,5%)
Cemaran lain	-	Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama <i>Larutan baku D</i> (0,05%)
Total cemaran	-	Tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama <i>Larutan baku D</i> (0,5%)

Abaikan respons puncak kurang dari 0,3 kali respons puncak utama *Larutan baku D* (0,03%).

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 10 ml *asam hidroklorida 0,01 N* yang sebelumnya telah didinginkan dalam air es. Segera titrasi perlahan dengan *iodum 0,05 N LV*, setiap penambahan iodium larutkan endapan yang terbentuk dengan pengocokan menggunakan pengaduk magnet. Mendekati akhir titrasi, tambahkan 2 ml larutan *kanji P* dan lanjutkan titrasi hingga terjadi warna biru tidak kurang dari 2 menit. Suhu larutan selama titrasi dipertahankan tidak lebih dari 10°.

Tiap ml *iodum 0,05 N*

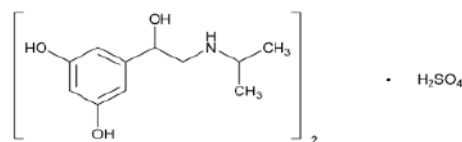
setara dengan 16,67 mg $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

METAPROTERENOL SULFAT

Metaproterenol Sulfate



(±)-3,5-Dihidroksi-α-[(isopropilamino)metil] benzil alkohol sulfat (2:1) [5874-97-5]
($C_{11}H_{17}NO_3$)₂·H₂SO₄ BM 520,59

Metaproterenol sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, ($C_{11}H_{17}NO_3$)₂·H₂SO₄, dihitung terhadap zat anhidrat, bebas isopropanol dan bebas metanol.

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Perubahan

Baku pembanding *Metaproterenol Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lakukan pengerjaan di tempat kering.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metaproterenol Sulfat BPFI*

B. Pada larutan 10 mg per ml tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna ungu.

C. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B, dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Besi <331> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 45 ml air dan tambahkan 2 ml *asam hidroklorida P*.

Perubahan

Metaproterenon sulfat Tidak lebih dari 0,1%; lakukan *Spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>: daya serap larutan 9,0 mg per ml pada panjang gelombang 328 nm, tidak lebih dari 0,009.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali *Larutan uji*.

Isopropanol dan metanol Tidak lebih dari 0,3% isopropanol dan tidak lebih dari 0,1% metanol. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku isopropanol Timbang saksama lebih kurang 300 mg isopropanol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi lebih kurang 10 ml air dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 85 ml

piridina P, campur dan diamkan selama 1 jam. Encerkan dengan *piridina P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *piridina P* sampai tanda, larutan mengandung lebih kurang 30 µg per ml.

Larutan baku metanol Buat seperti tertera pada *Larutan baku isopropanol* menggunakan lebih kurang 100 mg *metanol P* yang ditimbang saksama, larutan mengandung lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 2 ml air, encerkan dengan *piridina P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 mm x 2 m berisi bahan pengisi 0,1% fase diam G25 pada partikel penyangga S7, dengan ukuran 80 mesh hingga 100 mesh. Pertahankan suhu injektor dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 150° dan 250°. Suhu kolom diprogram mulai pada suhu 40° selama 2 menit, naikan lebih kurang 15° per menit hingga 200° dan pertahankan suhu pada 200° selama 10 menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 15 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku isopropanol*, dan *Larutan baku metanol* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg isopropanol dan metanol dalam zat dengan rumus:

$$0,1C \times \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar isopropanol dalam µg per ml *Larutan baku isopropanol* atau kadar metanol dalam µg per ml *Larutan baku metanol*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak analit dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku isopropanol* atau *Larutan baku metanol*.

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

Larutan A Larutkan 11,9 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam air hingga 1000 ml.

Larutan B Larutkan 9,1 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-Larutan B-metanol P* (735:140:125), saring dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metaproterenol Sulfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar 2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur

50-ml, larutkan dan encerkan dengan asam hidroklorida 0,01 N sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm, kolom pelindung 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi L7 dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom puncak analit tidak kurang dari 500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg metaproterenol sulfat, $(C_{11}H_{17}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, dalam zat dengan rumus:

$$50C \times \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Metaproterenol Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET METILDOPA

Methyldopa Tablets

Tablet metildopa mengandung metildopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembandingan *Metildopa BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

A. Pada lebih kurang 10 mg serbuk halus tablet tambahkan 3 tetes larutan *ninhidrin* dalam asam sulfat P (1 dalam 250): terjadi warna ungu tua dalam waktu 5 menit hingga 10 menit. Tambahkan 3 tetes air: warna berubah menjadi kuning kecoklatan pucat.

B. Pada lebih kurang 10 mg serbuk halus tablet tambahkan 2 ml asam sulfat 0,1 N dan 2 ml *Larutan A* yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kemudian tambahkan 0,25 ml amonium hidroksida 6 N, dan campur: segera terjadi warna ungu tua.

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam hidroklorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit

Larutan baku Larutan *Metildopa BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sama dengan *Larutan baku*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{10}H_{13}NO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm dan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase metildopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{10}H_{13}NO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Penetapan kadar

Larutan A Larutkan 1 g besi(II)sulfat P, 2 g kalium natrium tartrat P, dan 100 mg natrium bisulfat P dalam air hingga 100 ml. Larutan dibuat segar.

Larutan B Timbang saksama sejumlah amonium asetat P, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan etanol P 20% hingga kadar 50 g per liter. Atur pH hingga 8,5 dengan amonium hidroksida 6 N.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Metildopa BPFI* dalam asam sulfat 0,1 N hingga kadar metildopa anhidrat lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg metildopa, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml asam sulfat 0,1 N, goyang kuat selama 15 menit, tambahkan asam sulfat 0,1 N sampai tanda. Saring, buang 20 ml filtrat pertama.

Blangko Gunakan air.

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Blangko* ke dalam tiga labu tentukur 100-ml yang terpisah. Pada tiap labu tambahkan 5 ml *Larutan A* dan encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda. Ukur serapan kedua larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 520 nm terhadap *Blangko*. Hitung persentase metildopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_u}{A_s} \right) \times \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \times 100$$

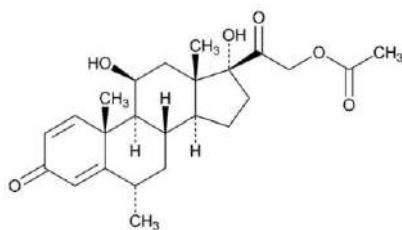
A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Metildopa BPFI*

dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar metildopa dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METILPREDNISOLON ASETAT

Methylprednisolone Acetate



11 β ,17,21-Trihidroksi-6 α -metilpregna-1,4-diena-3,20-diona 21-asetat [53-36-1]

$C_{24}H_{32}O_6$

BM 416,51

Metilprednisolon asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{24}H_{32}O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 225° disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam dioksan; agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam metanol; sukar larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding *Metilprednisolon Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet 10 μ g per ml *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon Asetat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 243 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Hilangkan persyaratan

Identifikasi

C. Larutkan lebih kurang 5 mg dalam 2 ml *asam sulfat P*; terjadi warna merah anggur.

D. Masukkan lebih kurang 5 mg dalam tabung reaksi, tambahkan 2 ml *kalium hidoksida etanol LP* dan panaskan di dalam tangas air mendidih selama 5 menit. Dinginkan dan tambahkan 2 ml *asam sulfat P* (1 dalam 3,5) dan dididihkan hati-hati selama lebih kurang 1 menit; terjadi bau etil asetat.

Rotasi jenis <1081> Antara +97° dan +105°, lakukan penetapan menggunakan larutan zat dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

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

Tambahan peryaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-tetrahidrofuran *P* (149:51), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-tetrahidrofuran *P*-asetonitril *P*-asam asetat glasial *P* (499:250:250:1)

Larutan baku Timbang saksama *Metilprednisolon Asetat BPFI*, larutkan dalam sejumlah *Pengencer*, jika perlu sonikasi, encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 20 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam sejumlah *Pengencer*, jika perlu sonikasi, encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak metilprednisolon asetat dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Metilprednisolon asetat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar metilprednisolon

asetat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran *n*-butil klorida *P*-*n*-butil klorida *P* jenuh air-tetrahidrofuran *P*-metanol *P*-asam asetat glasial *P* (95:95:14:7:6). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Saring dan awaudarakan.

Larutan baku internal Buat larutan prednison 6 mg per ml dengan cara sebagai berikut: Masukkan prednison ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan asam asetat glasial *P* 3% dari volume labu, sonikasi. Tambahkan perlahan kloroform *P* sampai tanda, sonikasi hingga larut.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilprednisolon Asetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Larutan baku internal* 5% dari volume labu, encerkan dengan kloroform *P* sampai tanda kocok hingga larut, hingga diperoleh kadar 0,2 mg per ml.

Larutan uji Buat larutan zat uji dengan cara seperti yang tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif metilprednisolon asetat dan prednison berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, *R*, antara puncak metilprednisolon asetat dan puncak prednison tidak kurang dari 2,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metilprednisolon asetat, $C_{24}H_{32}O_6$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_u}{R_s} \right) \times \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \times 100$$

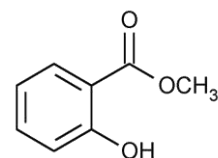
R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metilprednisolon asetat dan prednison dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar metilprednisolon asetat *BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar metilprednisolon asetat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan disimpan pada suhu antara 15° dan 30°.

METIL SALISILAT

Methyl Salicylate



Metil salisilat [119-36-8]

$C_8H_8O_3$

BM 152,15

Perubahan

Metil salisilat diproduksi secara sintetik atau diperoleh dari maserasi dan dilanjutkan dengan destilasi uap daun *Gaultheria procumbens* L. (Familia Ericaceae) atau kulit batang *Betula lenta* L. (Familia Betulaceae). Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_8H_8O_3$.

Pemerian Cairan, tidak berwarna, kekuningan atau kemerahan, berbau khas seperti gandapura. Mendidih antara 219° dan 224° disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam asam asetat glasial.

Tambahan persyaratan

Baku pembanding *Metil Salisilat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat setelah ampul dibuka, terlindung cahaya. *Asam Salisilat BPFI*. *Senyawa Sejenis A Metil Salisilat BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang ditetaskan dalam lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metil Salisilat BPFI*.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

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

Kelarutan dalam etanol 70% Larutkan satu bagian volume metil salisilat sintetik atau metil salisilat alamiah dalam 7 bagian volume etanol 70%: sedikit berkabut.

Bobot jenis <981> Metil salisilat sintetik antara 1,180 dan 1,185; metil salisilat alamiah antara 1,176 dan 1,182.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Metil salisilat sintetik dan yang berasal dari *Betula* tidak optik aktif. Metil salisilat dari *Gaultheria* sedikit memutar ke kiri, rotasi jenis tidak lebih dari $-1,5^\circ$ dalam tabung 100 mm.

Hilangkan persyaratan

Indeks bias <1001> Antara 1,535 dan 1,538; lakukan penetapan pada suhu 20° .

Perubahan

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

Tambahan persyaratan

Asam salisilat dan dimetil 4-hidroksiisofthalat Asam salisilat tidak lebih dari 0,1% dan dimetil 4-hidroksiisofthalat tidak lebih dari 0,5%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan uji, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI, Metil Salisilat BPFI, Senyawa Sejenis A Metil Salisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,15 µg per ml; 0,15 µg per ml; 0,75 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak asam salisilat dan metil salisilat tidak kurang dari 4; antara metil salisilat dan dimetil 4-hidroksiisofthalat tidak kurang dari 2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3% untuk ketiga puncak. [Catatan Waktu retensi asam salisilat, metil salisilat, dan dimetil 4-hidroksiisofthalat berturut-turut 0,6; 1,0; dan 1,2.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat atau dimetil 4-hidroksiisofthalat *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* atau *Senyawa Sejenis A Metil Salisilat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar metil salisilat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam fosfat P* 0,1% (55:45).

Pengencer Gunakan *metanol P*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Metil Salisilat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Metil Salisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 150 µg per ml dan 3 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metil Salisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 150 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 150 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 4,6 mm x 7,5 cm berisi bahan pengisi $L7$ dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak metil salisilat dan dimetil 4-hidroksiisofthalat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%. [Catatan Waktu retensi metilsalisilat dan dimetil 4-hidroksiisofthalat berturut-turut 1,0 dan 1,2.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Lakukan kromatografi selama 7 menit. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

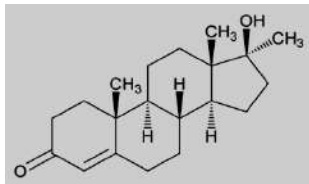
$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times 100$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak metil salisilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Metil Salisilat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar metil salisilat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

METILTESTOSTERON

Methyltestosterone



Perubahan

17 β -Hidroksi-17-metilandrosta-4-en-3-on [58-18-4]
C₂₀H₃₀O₂ BM 302,45

Metiltestosteron mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, C₂₀H₃₀O₂, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih atau putih krem; tidak berbau dan stabil di udara, agak higroskopis. Dipengaruhi cahaya.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam metanol, dalam eter, dan dalam pelarut organik lain; agak sukar larut dalam minyak nabati.

Perubahan

Baku pembanding *Metiltestosteron BPFI*: lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Testosteron BPFI*: lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 162° dan 167°.

Rotasi jenis <1081> Antara +79° dan +85°; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam etanol P.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam campuran kloroform P-metanol P (9:1) hingga kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metiltestosteron BPFI*, larutkan dalam campuran

kloroform P-metanol P (9:1) hingga kadar 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat pengenceran *Larutan baku* dalam campuran kloroform P-metanol P (9:1) hingga kadar 0,20 mg per ml dan 0,10 mg per ml setara dengan 1,0% dan 0,5% terhadap *Larutan uji*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Testosteron BPFI*, larutkan dalam 0,5 ml *Larutan baku*, encerkan dengan campuran kloroform P-metanol P (9:1) hingga 10,0 ml.

Prosedur Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Enceran larutan baku*, dan *Larutan kesesuaian sistem* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak campuran butil asetat P-heksana P-asam asetat glasial P (70:30:1) hingga fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Amati di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Pengujian absah bila kromatogram dari *Larutan kesesuaian sistem* menunjukkan dua bercak yang terpisah dengan jelas. Bandingan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku*: jumlah intensitas bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0% dan tidak ada satupun bercak lain yang lebih besar dari 0,5%.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A Campuran metanol P-air (55:45), saring dan awadarkan.

Larutan B Gunakan metanol P

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

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan uji*, encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 5 μ g per ml

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1, dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
20	60	40
40	0	100
45	0	100
60	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “*signal to noise*” puncak metiltestosteron tidak kurang dari 100. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%;

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah semua respons puncak *Larutan uji*. [Catatan Abaikan semua puncak yang kurang dari 0,05%.]

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran asetonitril *P*-air (55:45), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Metiltestosteron BPF_I, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah Testosteron BPF_I, larutkan dalam metanol *P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan 4 ml *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dengan *Larutan baku* hingga 50 ml.

Larutan uji persediaan Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 0,50 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 241 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,7; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak testosteron dan

metiltestosteron tidak kurang dari 2,0; waktu retensi relatif testosteron dan metiltestosteron berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metiltestosteron, C₂₀H₃₀O₂, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak metiltestosteron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Metiltestosteron BPF_I dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar metiltestosteron dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

Tambahan persyaratan

Penandaan Pada etiket tertera bentuk sintetik atau hasil destilasi dari tanaman *Gaultheria procumbens* L atau *Betula lenta* L.

Perubahan judul monografi

INJEKSI METOKLOPRAMIDA Metoclopramide Injection

Perubahan

Injeksi metoklopramida adalah larutan steril metoklopramida hidroklorida, C₁₄H₂₂ClN₃O₂.HCl.H₂O dalam Air untuk injeksi. Setara dengan metoklopramida, C₁₄H₂₂ClN₃O₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Metoklopramida Hidroklorida BPF_I; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; Endotoksin BPF_I; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari, simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mg metoklopramida.

pH <1071> Antara 2,5 dan 6,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat, seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium 1-heksansulfonat* 0,01 M dalam campuran *asetonitril P*–air (60:40), atur pH hingga lebih kurang 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5,5 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \left(\frac{299,80}{336,26}\right) \times 100$$

r_u adalah respons puncak cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak metoklopramida dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar metoklopramida dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. 299,80 adalah bobot molekul metoklopramida; 336,26 adalah bobot molekul dari metoklopramida hidroklorida.

Perubahan

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

Fase gerak Larutkan 2,7 g *natrium asetat P* dalam 500 ml air, tambahkan 500 ml *asetonitril P* dan 2 ml

tetrametilamonium hidroksida P dalam *metanol P* (1 dalam 5), campur. Atur pH hingga 6,5 dengan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam fosfat 0,01 M* hingga kadar metoklopramida hidroklorida lebih kurang 0,9 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* hingga kadar 45 µg per ml *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* setara dengan lebih kurang 40 µg metoklopramida per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 12,5 mg *benzensulfonamida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 15 ml *metanol P* dan kocok hingga larut. Encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda, campur. Pipet 5 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda, campur.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 40 mg metoklopramida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda hingga kadar 40 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm atau “*diode array*” [Catatan Gunakan detektor “*diode array*” untuk Uji Identifikasi Cara B.] dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzensulfonamida dan metoklopramida berturut-turut 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak benzensulfonamida dan puncak metoklopramida tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak metoklopramida tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metoklopramida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, per ml injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \left(\frac{299,80}{336,26}\right) \times 100$$

r_u adalah respons puncak cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak metoklopramida dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar

metoklopramida dalam μg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. 299,80 adalah bobot molekul metoklopramida; 336,26 adalah bobot molekul dari metoklopramida hidroklorida.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I. Simpan dalam suhu ruang terkendali. [Catatan *Injeksi yang mengandung zat antioksidan tidak perlu terlindung cahaya.*]

Perubahan judul monografi

TABLET METOKLOPRAMIDA Metoclopramide Tablets

Tablet metoklopramida mengandung metoklopramida hidroklorida $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$, setara dengan metoklopramida, $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya;

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah metoklopramida, $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 309 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium 1-heksansulfonat* 0,01 M dalam campuran *asetonitril P*–air (60:40), atur pH hingga lebih kurang 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5,5 μg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg metoklopramida, kocok dengan 20 ml *metanol P* selama 5 menit, saring dengan penyaring yang sesuai. Buang beberapa ml filtrat pertama. Pipet sejumlah filtrat, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \left(\frac{299,80}{336,26}\right) \times 100$$

r_u adalah respons puncak cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak metoklopramida dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar metoklopramida dalam μg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. 299,80 adalah bobot molekul metoklopramida; 336,26 adalah bobot molekul dari metoklopramida hidroklorida.

Perubahan

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

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian system*, dan *Sistem kromatografi* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *injeksi Metoklopramida*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg metoklopramida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 70 ml *asam fosfat* 0,01 M dan sonikasi selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *asam fosfat* 0,01 M sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring 0,45 μm , buang filtrat pertama. Pipet

10 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar Injeksi Metoklopramida*. Hitung jumlah dalam mg metoklopramida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

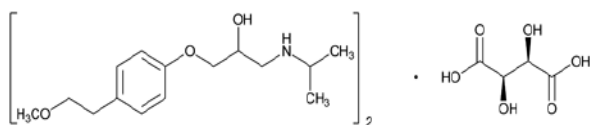
$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \left(\frac{299,80}{336,26}\right) \times 100$$

r_u adalah respons puncak cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak metoklopramida dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar metoklopramida dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. 299,80 adalah bobot molekul metoklopramida; 336,26 adalah bobot molekul dari metoklopramida hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METOPROLOL TARTRAT

Metoprolol Tartrate



Garam 1-(Isopropilamino)-3-[p-(2-metoksietil) fenoksi]-2-propanol (2:1) dekstro-tartrat [56392-17-7]
($C_{15}H_{25}NO_3$)₂. $C_4H_6O_6$ BM 684,81

Perubahan

Metoprolol tartrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, ($C_{15}H_{25}NO_3$)₂. $C_4H_6O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam metilena klorida, dalam kloroform, dan dalam etanol; sukar larut dalam aseton; tidak larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding *Metoprolol Tartrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Metoprolol BPFI. Senyawa Sejenis B Metoprolol BPFI. Senyawa Sejenis C Metoprolol BPFI. Senyawa Sejenis D Metoprolol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metoprolol Tartrat BPFI*.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

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

Rotasi jenis <1081> Antara +6,5° dan +10,5°; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan zat dengan kadar 20 mg per ml.

Perubahan

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran kloroform *P*-metanol *P*-amonium hidroksida *P* (80:15:2), jenuhkan bejana kromatografi selama 1,5 jam.

Penampang bercak Buat larutan kalium iodida *P* (1 dalam 100) dan larutan kanji (gerus 3 g dalam 10 ml air dingin, tambahkan ke dalam 90 ml air mendidih disertai pengadukan). Sebelum digunakan, campur masing-masing 10 ml larutan dengan 3 ml *etanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing 1,0 mg per ml; 0,5 mg per ml; 0,2 mg per ml; dan 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl masing-masing kadar *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dalam lemari asam dengan aliran udara panas hingga bau amoniak hilang (selama lebih kurang 45 menit). Masukkan gelas piala berisi 0,5 g kalium permanganat *P* ke dalam bejana dan tambahkan 5 ml *asam hidroklorida 6 N*, biarkan tercapai kesetimbangan selama 5 menit. Masukkan

lempeng ke dalam bejana selama 5 menit. Angkat lempeng, diamkan di udara mengalir selama 1 jam dan semprot dengan *Penampak bercak*. Jika terlihat bercak lain, selain bercak utama pada kromatogram *Larutan uji*, kadar masing-masing bercak dihitung dengan membandingkan terhadap bercak *Larutan baku*: dengan kadar 1,0 mg per ml; 0,5 mg per ml; 0,2 mg per ml dan 0,1 mg per ml masing-masing sesuai dengan cemaran 1,0%; 0,5%; 0,2%; dan 0,1%. Persyaratan cemaran dipenuhi jika cemaran dalam *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Gunakan semua larutan dalam 48 jam.]

Dapar, Fase gerak, dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPFI*, *Senyawa sejenis A Metoprolol BPFI*, *Senyawa sejenis B Metoprolol BPFI*, *Senyawa sejenis C Metoprolol BPFI*, *Senyawa sejenis D Metoprolol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPFI*, *Senyawa sejenis A Metoprolol BPFI*, *Senyawa sejenis B Metoprolol BPFI*, *Senyawa sejenis C Metoprolol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 5 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A metoprolol dan senyawa sejenis B metoprolol tidak kurang dari 1,5; antara senyawa sejenis B metoprolol dan senyawa sejenis C metoprolol tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak senyawa sejenis metoprolol yang sesuai atau metoprolol (untuk menghitung cemaran yang tidak spesifik) dari

Larutan baku; C_s adalah kadar *Senyawa sejenis Metoprolol BPFI* yang sesuai atau *Metoprolol Tartrat BPFI* (untuk menghitung cemaran yang tidak spesifik) dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar metoprolol tartrat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis C metoprolol	0,65	0,10
Senyawa sejenis B metoprolol	0,72	0,10
Senyawa sejenis A metoprolol	0,83	0,10
Metoprolol	1,00	-
Senyawa sejenis D metoprolol	4,78/5,00	0,10
Masing-masing cemaran lain yang tidak spesifik	-	0,10
Total cemaran	-	0,50

Abaikan seluruh puncak asam tartrat pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,17.

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Gunakan seluruh larutan dalam 48 jam.]

Dapar Buat larutan 1,3 g per liter natrium dodesil sulfat dalam asam fosfat P 0,1%.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-Dapar (400:600). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 223 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L7, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

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

persentase metoprolol tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Metoprolol Tartrat BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar metoprolol tartrat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali.

INJEKSI METRONIDAZOL

Metronidazole Injection

Injeksi Metronidazol adalah larutan steril, isotonis, dalam Air untuk Injeksi yang didapar, mengandung metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Metronidazol BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Endotoksin BPFI; [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]

Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. Senyawa sejenis A Tinidazol BPFI.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet Larutan uji menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,35 unit Endotoksin FI per mg metronidazol.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi volume kecil.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Tambahan Persyaratan

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

Fase gerak dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Metronidazol BPFI dan Senyawa sejenis A Tinidazol BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar masing-masing lebih kurang $0,75 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan injeksi, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan Fase gerak sampai 50% volume labu. Sonikasi selama 2 menit, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda hingga kadar lebih kurang $500 \mu\text{g}$ per ml. Saring larutan menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas $0,45 \mu\text{m}$. Gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak metronidazol dan senyawa sejenis A tinidazol tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang $30 \mu\text{l}$) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A tinidazole dalam injeksi dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak senyawa sejenis A tinidazol dari Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI dalam μg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar metronidazol dalam μg per ml Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam injeksi dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; r_S adalah respons puncak metronidazol

dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar metronidazol dalam μg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemar dan jumlah cemar tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemar	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Senyawa sejenis A tinidazol	0,7	0,15
Metronidazol	1,0	-
Cemar hasil urai yang tidak diketahui	-	0,15
Total cemar	-	2,0

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P* (80:20), saring dan awaudarkan. Jila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar metronidazol dan senyawa sejenis A tinidazol berturut-turut lebih kurang 1 μg per ml dan 2 μg per ml

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan injeksi, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 319 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. [Catatan Untuk Uji Identifikasi Cara A, gunakan detektor diode array pada panjang gelombang 210 nm-800 nm .] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif lihat pada *Tabel*; resolusi, *R* antara puncak metronidazol dan senyawa sejenis A tinidazol tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metronidazol, $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$, dalam injeksi dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, kaca Tipe I atau Tipe II atau dalam wadah plastik yang sesuai, terlindung cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali.

TABLET METRONIDAZOL Metronidazole Tablets

Tablet metronidazol mengandung metronidazol, $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Metronidazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Tinidazol BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Larutkan sejumlah serbuk tablet dan encerkan dengan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) hingga kadar metronidazol 15 mg per ml. Kocok selama beberapa menit dan saring. Pipet sejumlah filtrat, encerkan dengan larutan *asam sulfat P* dalam *metanol P* (1 dalam 350) hingga kadar metronidazol lebih kurang 20 μg per ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metronidazol BPFI*.

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

Perubahan

Disolusi<1231>

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

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Metronidazol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm. Lakukan penetapan dengan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), $C_6H_9N_3O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times D \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 900 ml; L adalah kadar metronidazol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; D adalah faktor pengenceran alikot.

Perubahan

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Pengencer Gunakan asam hidroklorida P (1 dalam 100).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji persediaan Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 100 ml *Pengencer*, kocok selama 30 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring, buang 15 ml filtrat pertama. Pipet sejumlah filtrat, encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 20 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan secara spektrofotometri *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, menggunakan *Pengencer* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_6H_9N_3O_3$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times L$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; L adalah

kadar metronidazol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Tambahan Persyaratan

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

Fase gerak Buat campuran air-metanol P (80:20), saring dan awaudarkan. Jila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 0,5 µg per ml dan 2,5 µg per ml.

Larutan uji Serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Fase gerak* sampai 80% volume labu. Sonikasi selama 10 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan menggunakan saringan yang sesuai. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*. Larutan mengandung metronidazol lebih kurang 500 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 319 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif lihat pada *Tabel*; resolusi, R antara puncak metronidazol dan senyawa sejenis tinidazol A tidak kurang dari 4,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A tinidazol dalam tiap tablet dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak senyawa sejenis A tinidazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam tiap tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak metronidazol dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A tinidazol	0,7	0,5
Metronidazol	1,0	-
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	2,0

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran air-metanol P (80:20), saring dan awaudarkan. Jila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet utuh atau yang sudah digerus ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P*, kocok secara mekanik selama 30 menit, atau sampai tablet hancur, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Diamkan larutan hingga bagian yang tidak larut mengendap.

Larutan uji Encerkan beningan *Larutan uji persediaan* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, dalam tiap tablet dengan rumus :

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

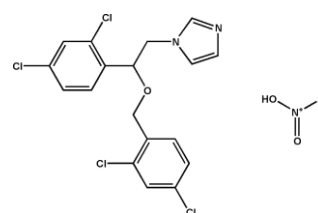
r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak metronidazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali.

MIKONAZOL NITRAT

Miconazole Nitrate



Perubahan

1-[2,4-Dikloro-β-[(2,4-diklorobenzil)oksi] fenetil] imidazolmononitrat [22832-87-7]

$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$

BM 479,14

Mikonazol Nitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; berbau lemah. Melebur pada suhu 178° sampai 183° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam isopropanol; tidak larut dalam eter; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam propilen glikol; agak sukar larut dalam metanol; larut dalam dimetilformamida; mudah larut dalam dimetilsulfoksida.

Perubahan

Baku pembandingan *Mikonazol Nitrat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Ekonazol nitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mikonazol Nitrat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 400 µg per ml dalam campuran *asam hidroklorida 0,1 N-isopropanol P* (1 dalam 10) menunjukkan

maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mikonazol Nitrat BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

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

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Cemar tidak lebih dari 0,25%.

Larutan uji Timbang saksama 100 mg zat uji, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1), encerkan dengan pelarut yang sama hingga 10,0 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mikonazol Nitrat BPFI*, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1) hingga kadar 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Enceran *Larutan baku* dengan pelarut yang sama hingga kadar 25 µg per ml.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan masing-masing 50 µl *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak campuran *n-heksana P-kloroform P-metanol P-amonium hidroklorida P* (60:30:10;1) yang dibuat segar, biarkan fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan larutan *iodum P* (1 dalam 20) dalam *kloroform P*: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama dari *Larutan baku*: dan tiap bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* mempunyai ukuran atau intensitas tidak lebih dari bercak utama dari *Enceran larutan baku*.

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asetonitril P-amonium asetat* 0,2 M (32:30:38), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *mikonazol nitrat* 10 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 25 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Mikonazol Nitrat BPFI* dan *Ekonazol nitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 25 µg per ml.

Sistem kromatografi *Kromatograf cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 235 nm, dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per

menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara *ekonazol* dan *mikonazol* tidak kurang dari 10; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Waktu retensi relatif *ekonazol* dan *mikonazol* berturut-turut 0,5 dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji persediaan* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Abaikan puncak ion nitrat dan puncak lain yang lebih kecil dari 0,2 kali respons puncak utama. Respons masing-masing puncak cemaran selain puncak utama pada *Larutan uji persediaan* tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan uji* (0,25%). Total respons puncak selain puncak utama dari *Larutan uji persediaan* tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan uji* (0,5%).

Hilangkan persyaratan

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran *toluena P-isopropanol P-amonium hidroksida P* (70:29:1) dalam bejana yang tidak dijenuhkan.

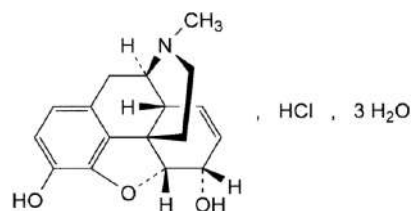
Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 3, dilanjutkan penyemprotan dengan *hidrogen peroksida LP*. [Catatan Tutup lempeng kromatografi lapis tipis dengan lempeng kaca untuk memperlambat pemudaran bercak].

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P* dan titrasi dengan *asam perklorat* 0,1 N LV. Tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektroda kalomel-kaca. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 47,92 mg $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

MORFIN HIDROKLORIDA **Morphine Hydrochloride**



Perubahan

7,8-Didehidro-4,5 α -epoksi-17-metilmorfinan-3,6 α -diol hidroklorida trihidrat [6055-06-7]

$C_{17}H_{19}NO_3.HCl.3H_2O$

BM 375,8

Morfin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur mengkilap, berbentuk kubus tak berwarna atau serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air, sedikit larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam toluena.

Tambahan persyaratan

Baku pembanding Morfin Hidroklorida Trihidrat BPFI. Senyawa Sejenis B Morfin Hidroklorida BPFI. Senyawa Sejenis C Morfin Hidroklorida BPFI. Senyawa Sejenis E Morfin Hidroklorida BPFI. Senyawa Sejenis F Morfin Hidroklorida BPFI. Morfin untuk kesesuaian sistem BPFI.

Perubahan

Identifikasi

Lakukan identifikasi A dan E atau B, C, D dan E.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan bilangan gelombang yang sama seperti pada Morfin Hidroklorida Trihidrat BPFI.

B. Larutan persediaan Larutkan 25,0 mg zat dalam 25,0 ml air.

Larutan A Encerkan 10,0 ml Larutan persediaan dengan air hingga 100,0 ml.

Larutan B Encerkan 10,0 ml Larutan persediaan dengan natrium hidroksida 0,1 N hingga 100,0 ml.

Prosedur Serapan Larutan A dan Larutan B pada panjang gelombang antara 250 nm dan 350 nm menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 285 nm untuk Larutan A dan 298 nm untuk Larutan B. Serapan jenis Larutan A antara 37 dan 43 dan serapan jenis Larutan B antara 64 dan 72.

C. Pada lebih kurang 1 mg zat dalam cawan porselen, tambahkan 0,5 ml asam sulfat-formaldehida LP; terjadi warna ungu yang berubah menjadi lembayung.

D. Menunjukkan reaksi Alkaloid seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

E. Menunjukkan reaksi Klorida cara A seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Perubahan

Keasaman-kebasaan Pada 10 ml larutan 2% dalam air bebas karbon dioksida P tambahkan 0,05 ml merah metil LP; diperlukan tidak lebih dari 0,2 ml natrium hidroksida 0,02 N atau 0,2 ml asam hidroklorida 0,02 N untuk merubah warna larutan.

Perubahan

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2% dalam air bebas karbon dioksida P.

Perubahan

Warna dan Akromisitas <1291> Metode III Warna larutan tidak lebih intensif dari Larutan padanan V6

atau W6; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2% dalam air bebas karbon dioksida P.

Perubahan

Rotasi jenis <1081> Antara -110° sampai -115° terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2% dalam air bebas karbon dioksida P.

Hilangkan persyaratan

Mekonat Tidak lebih dari 0,2%. Pada 10 ml larutan 2% tambahkan 1 ml asam hidroklorida P dan 0,1 ml larutan besi(III) klorida heksahidrat P 10,5%. Serapan pada panjang gelombang 480 nm tidak lebih dari 0,05, sebagai pembanding gunakan 10 ml air yang disiapkan dengan cara yang sama.

Hilangkan persyaratan

Susut pengeringan <1121> 12,0% sampai 15,0%; lakukan pengeringan pada suhu 130° hingga bobot tetap, menggunakan 500 mg zat.

Tambahan persyaratan

Air <1031> Metode Ia Antara 12,5% dan 15,5%, lakukan penetapan menggunakan 0,10 g zat.

Perubahan

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

Hilangkan persyaratan

Senyawa sejenis Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan (1) Larutkan 100 mg zat dalam campuran etanol P-air (1:1) hingga 10 ml.

Larutan (2) Larutkan 50 mg kodein fosfat P dalam 5 ml larutan (1) dan encerkan 0,1 ml larutan ini dengan campuran etanol P-air (1:1) hingga 10 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 μ l Larutan (1) dan Larutan (2) pada lempeng kromatografi silika gel G. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak etanol 70% P-toluena P-aseton P-amonium hidroksida P (35:35:32,5:2,5). Angkat lempeng, keringkan dalam udara yang mengalir, semprot dengan kalium iodobismutat asetat LP, keringkan selama 15 menit dalam udara yang mengalir dan semprot dengan hidrogen peroksida LP. Bercak kodein berwarna abu-abu kebiruan dan bercak morfin berwarna merah muda. Pada kromatogram Larutan (1) bercak yang setara dengan kodein tidak lebih intensif dari bercak kodein pada Larutan (2) dan bercak sekunder tidak lebih intensif dari bercak morfin yang dihasilkan dari Larutan (2). Uji memenuhi syarat bila kromatogram dari Larutan (2) menunjukkan bercak kodein jelas terpisah dari bercak utama.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Lakukan penetapan secara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Larutan asam asetat P 1 %

Larutan uji Timbang saksama 125 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan A Buat larutan *natrium heptansulfonat P* dengan kadar 1,01 g per liter, atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *asam fosfat P* 50%.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

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

Larutan baku A Pipet 1 ml *Larutan uji*, encerkan dengan *Pengencer* hingga 100,0 ml. Pipet 2 ml larutan ini, encerkan dengan *Pengencer* hingga 10,0 ml.

Larutan baku B Timbang saksama 5 mg *Morfin untuk kesesuaian sistem BPFI* (mengandung senyawa sejenis B, C, E, dan F) dalam 2,0 ml *Pengencer*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1 "end capped"* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-2	85	15
2-35	85→50	15→50
35-40	50	50

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah (*Hp/Hv*) dari senyawa sejenis F dan morfin tidak kurang dari 2; *Hp* adalah tinggi puncak senyawa sejenis F dari garis dasar dan *Hv* adalah tinggi di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak senyawa sejenis F dari morfin. Waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap morfin (waktu retensi lebih kurang 12,5 menit) tertera pada *Tabel*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku A* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Masing-masing senyawa sejenis dan jumlah senyawa sejenis tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor koreksi	Batas
Senyawa sejenis B	1,9	0,25	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama <i>Larutan baku A</i> (0,4%)
Senyawa sejenis C	1,6	0,4	Tidak lebih dari respons puncak utama <i>Larutan baku A</i> (0,2%)
Senyawa sejenis E	1,1	0,5	Tidak lebih dari respons puncak utama <i>Larutan baku</i>

A (0,2%)			
Senyawa sejenis F	0,95	-	-
Masing-masing cemaran lain	-	-	Tidak lebih dari respons puncak utama <i>Larutan baku A</i> (0,2%)
Total cemaran	-	-	Tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama <i>Larutan baku A</i> (1,0%)

Abaikan respons puncak kurang dari 0,25 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,05%).

Perubahan

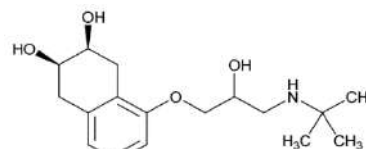
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam campuran 5 ml *asam hidroklorida 0,01 N* dan 30 ml *etanol P*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Tentukan titik akhir secara potensiometrik dengan membaca volume diantara dua titik infleksi.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N* setara dengan 32,18 mg $C_{17}H_{20}ClNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

NADOLOL

Nadolol



1-(*tert*-Butilamino)-3-[(5,6,7,8-tetrahidro-*cis*-6,7-dihidroksi-1-naftil)oksi]-2-propanol [42200-33-9]
 $C_{17}H_{27}NO_4$ BM 309,40

Perubahan

Nadolol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{17}H_{27}NO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol dan dalam metanol; larut dalam air pada pH 2; sukar larut dalam kloroform, dalam metilena klorida, dalam isopropil alkohol, dan dalam air (antara pH 7 dan 10); tidak larut dalam aseton, dalam benzena, dalam eter, dalam heksana, dan dalam trikloroetana.

Perubahan

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

Identifikasi

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

Tambahan persyaratan

Identifikasi

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Perubahan

Komposisi rasemat Kandungan rasemat A antara 40% dan 60%. Buat dispersi zat yang telah dikeringkan dalam *minyak mineral P*, atur ketebalan hingga serapan inframerah pada bilangan gelombang 6,3 µm antara 0,6±0,1. Rekam spektrum serapan pada bilangan gelombang 6 µm sampai 9 µm, menggunakan *minyak mineral P* sebagai blangko. Hitung persentase rasemat A dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{A_A}{A_B} \right) \times \left(\frac{F}{A_{av}} \right) \times 100$$

A_A adalah serapan sebelum dikoreksi pada bilangan gelombang serapan maksimum lebih kurang 7,90 µm dari rasemat A; A_B adalah serapan sebelum dikoreksi pada bilangan gelombang serapan maksimum lebih kurang 8,00 µm dari rasemat B; F adalah fraksi rasemat dalam campuran rasemat A dan B (1:1), 0,5; A_{av} adalah harga rata-rata serapan (A_A/A_B) dalam campuran rasemat A dan B (1:1), 0,9.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran aseton *P*-kloroform *P*-amonium hidroksida 2 N (8:1:1)

Pelarut Campuran metanol *P*-kloroform *P* (1:1).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 10,0 ml *Pelarut*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nadolol BPFI*, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml. [Catatan *Larutan baku* ini hanya digunakan untuk identifikasi *nadolol*.]

Prosedur Bagi lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm, menjadi empat bagian sama besar, bagian pertama untuk *Larutan baku*, 2 bagian berikutnya untuk *Larutan uji* dan bagian terakhir untuk blangko. Totolkan dalam bentuk pita masing-

masing 100 µl *Larutan baku*, dua kali 100 µl *Larutan uji* dan 100 µl *Pelarut* sebagai blangko. Keringkan dengan aliran udara dingin. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak pita di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Tetapkan letak bercak pita *nadolol* dengan membandingkan terhadap *Larutan baku*. Tandai bercak pita *nadolol* dan daerah cemaran yang telah terpisah pada *Larutan uji*, juga daerah yang sejajar dengan larutan tersebut pada lempeng blangko. Kerok silika gel masing-masing pada bercak pita *nadolol* pada setiap kromatogram dari *Larutan uji*, masukkan ke dalam masing-masing tabung sentrifuga 50-ml, demikian pula kerok silika gel dari daerah yang sejajar dengan bercak pita *nadolol* pada lempeng blangko, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml ke tiga. Kerok silika gel pada bercak pita gabungan cemaran pada tiap lempeng dari *Larutan uji*, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, demikian pula halnya, kerok silika gel dari daerah yang sejajar dengan bercak pita *nadolol* pada lempeng blangko, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml ke enam. Tambahkan 30,0 ml *etanol P* ke dalam masing-masing 2 tabung yang berisi campuran kerokan *nadolol* dan tabung ke tiga yang berisi campuran kerokan blangko. Tambahkan 10,0 ml *etanol P* ke dalam masing-masing 2 tabung yang berisi campuran kerokan cemaran dan ke dalam tabung ke enam yang berisi kerokan blangko. Kocok selama 60 menit dan sentrifus, ukur serapan beningan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, menggunakan *etanol P* sebagai blangko. Hitung persentase cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{A_i}{A_i + 3A_u} \right)$$

A_i adalah serapan rata-rata dari cemaran yang dikoreksi terhadap blangko; A_u adalah serapan rata-rata *nadolol* yang dikoreksi terhadap blangko.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

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

Pengencer Campuran asetonitril *P*-*Larutan A* (15:85).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nadolol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,007 mg per ml. Sonikasi jika perlu untuk melarutkan.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *nadolol* lebih kurang 0,35 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,7 mg per ml. Sonikasi dan sesekali kocok dengan tangan untuk melarutkan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Asetonitril (%)
0	85	15
3	85	15
7	50	50
10	50	50
10,5	85	15
15	85	15

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “*signal to noise*” tidak kurang dari 10.

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

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak nadolol dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Nadolol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Nadolol alkohol	0,78	1,35	0,20
Nadolol	1,00	-	-
Analog metoksi nadolol	1,53	1,07	0,20
Nadolol dimer	1,76	1,11	0,20
Analog gliserol diaril	1,83	1,42	0,20
Analog naftil	2,03	3,85	0,20
Dideoksi nadolol	2,10	0,78	0,20
Cemaran lain	-	1,00	0,10
Total cemaran	-	-	0,50

Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan asam trifluoroasetat P 0,1%.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Larutan A* (150:850). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nadolol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Sonikasi dan sesekali kocok dengan tangan untuk melarutkan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Sonikasi dan sesekali kocok dengan tangan untuk melarutkan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

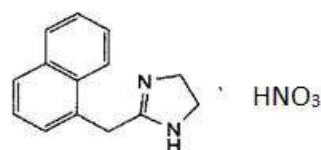
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari 1,7 kali waktu retensi puncak nadolol dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nadolol, $C_{17}H_{27}NO_4$, dalam zat dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Nadolol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NAFAZOLIN NITRAT Naphazoline Nitrate



Perubahan

2-(Naftalen-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol nitrat
[5144-52-5]
 $C_{14}H_{15}N_3O_3$ BM 273,3

Nafazolin nitrat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{14}H_{15}N_3O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding Nafazolin Nitrat BPFI; *Senyawa sejenis A Nafazolin BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

Lakukan identifikasi C atau A, B dan D.

A. Lakukan penetapan suhu lebur seperti tertera pada *Penetapan jarak lebur atau suhu lebur* <1021>: titik lebur zat antara 167° dan 170°.

B. Spektrum serapan larutan 0,005% dalam *asam hidroklorida 0,01 N* pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan 4 serapan maksimum pada lebih kurang 270 nm, 280 nm, 287 nm, dan 291 nm. Perbandingan serapan A_{270}/A_{280} antara 0,82 dan 0,86, A_{291}/A_{280} antara 0,65 dan 0,69.

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

D. Larutkan 45 mg zat dalam 2 ml air. Tambahkan 1 ml *asam sulfat P*. Kocok hati-hati dan dinginkan. Tambahkan 1 ml *besi(II) sulfat LP* tetes demi tetes melalui dinding tabung; terjadi warna coklat pada batas dua cairan.

Hilangkan persyaratan

Suhu lebur <1021> *Metode I* Antara 167° dan 170°.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 1% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Perubahan

Warna dan akromisitas <1291> *Metode III* Tidak boleh berwarna; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 1% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Perubahan

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 1% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Klorida <361> Tidak lebih dari 330 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 1% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105°, hingga bobot tetap menggunakan 1 g zat.

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

Hilangkan persyaratan

N-(naftilasetil)etilendiamin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (100:1,5).

Larutan 1 Buat larutan zat 2,0% dalam *metanol P*.

Larutan 2 Buat larutan *Nafazolin Nitrat BPFI* 2,0% dan *Naftilasetilendiamin Hidroklorida* 0,010% dalam *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µl *Larutan 1* dan *Larutan 2* pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan lakukan pengembangan. Semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* 0,5% dalam *metanol P*. Panaskan lempeng pada suhu 100° hingga 105° selama 10 menit. Bercak N-(naftilasetil)etilendiamin yang diperoleh dari *Larutan 2* lebih intensif dari bercak yang sesuai dari *Larutan 1*. Uji memenuhi syarat, jika kromatogram dari *Larutan 2* menunjukkan bercak N-(naftilasetil)etilendiamin yang terpisah sempurna dari bercak utama.

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak Larutkan 1,1 g *natrium oktanasulfonat P* dalam campuran 5 ml *asam asetat glasial P*, 300 ml *asetonitril P* dan 700 ml air. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 5 mg *asam 1-naftilasetat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam *Fase gerak*, tambahkan 5,0 ml *Larutan uji*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis A Nafazolin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku C Pipet 2 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini, masukkan

ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 deaktivasi “end-capped” dengan ukuran partikel 4 µm dan ukuran pori 6 nm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku A, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak nafazolin dan senyawa sejenis B nafazolin tidak kurang dari 5,0. Waktu retensi relatif terhadap nafazolin lebih kurang 14 menit. Waktu retensi relatif senyawa sejenis tertera pada Tabel.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku A, Larutan baku B, Larutan baku C, dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 3 kali waktu retensi nafazolin, ukur semua respons puncak. Masing-masing senyawa sejenis dan jumlah senyawa sejenis tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas
Senyawa sejenis A	0,76	Tidak lebih dari respons puncak utama Larutan baku B (0,5%)
Senyawa sejenis D	1,24	-
Senyawa sejenis B	1,27	-
Senyawa sejenis C	2,8	-
Masing-masing cecaran lain	-	Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama Larutan baku C (0,10%)
Total cecaran	-	Tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama Larutan baku C (1,0%)

Abaikan respons puncak kurang dari 0,25 kali respons puncak utama Larutan baku C (0,05%). Abaikan puncak ion nitrat.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 30 ml asam asetat anhidrat P. Titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 27,33 mg $C_{14}H_{15}N_3O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

TABLET NAPROKSEN NATRIUM Naproxen Sodium Tablet

Tablet naproksen natrium mengandung naproksen natrium, $C_{14}H_{13}NaO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Naproksen Natrium BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, bersifat higroskopis. Lakukan pengerjaan pada tempat kering. Senyawa Sejenis A Naproksen BPFI. Senyawa Sejenis L Naproksen BPFI.

Perubahan

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 250 mg naproksen natrium ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 12 ml air dan 1 ml asam hidroklorida P: terbentuk endapan putih yang padat. Sentrifus campuran: beningan menunjukkan reaksi Natrium cara A dan B seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

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

Tambahan persyaratan

Identifikasi

C. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama Larutan uji menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama dengan puncak utama Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml Dapar fosfat 0,1 M pH 7,4 yang dibuat dengan melarutkan 2,62 g natrium fosfat monobasa P dan 11,50 g natrium fosfat dibasa anhidrat P dalam air sampai 1000 ml.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Naproksen Natrium BPFI, larutkan dalam Media disolusi hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah naproksen natrium, $C_{14}H_{13}NaO_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan Media disolusi dan serapan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 332 nm, menggunakan media disolusi sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{14}H_{13}NaO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Tambahan persyaratan

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

Dapar Buat larutan 1,36 gram per liter *kalium fosfat monobasa P*, atur pH hingga 6,5 dengan penambahan *triethylamina P*. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Pengencer Campuran *Dapar-asetonitril P* (50:50).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *dapar* dan *asetonitril P* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama sejumlah *Naproxen Natrium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 5 mg per ml. Pipet sejumlah larutan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Naproxen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan baku persediaan 3 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis L Naproxen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan 1*, *Larutan baku persediaan 2*, dan *Larutan baku persediaan 3*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar naproxen natrium 1,0 µg per ml, senyawa sejenis A naproxen dan senyawa sejenis L naproxen masing-masing 0,5 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan 1* dan *Larutan baku persediaan 2*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar naproxen natrium dan senyawa sejenis A naproxen berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per ml dan 0,5 µg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 5 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2750 mg naproxen natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 250 ml *Pengencer* dan sonikasi selama 20 menit sambil sesekali dikocok. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Kadar naproxen natrium lebih kurang 5,5 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,55 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 236 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Dapar (%)	Asetonitril (%)
0	85	15
5	85	15
25	60	40
45	50	50
50	85	15
60	85	15

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak naproxen dan senyawa sejenis A naproxen tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif masing-masing puncak naproxen, senyawa sejenis A naproxen, dan senyawa sejenis L naproxen tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A naproxen atau senyawa sejenis L naproxen dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis A naproxen atau senyawa sejenis L naproxen dari *Larutan uji*; *r_S* adalah respon puncak senyawa sejenis A naproxen atau senyawa sejenis L naproxen dari *Larutan baku*; *C_S* adalah kadar *Senyawa Sejenis A Naproxen BPFI* atau *Senyawa Sejenis L Naproxen BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar naproxen natrium dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_S* adalah respons puncak naproxen dari *Larutan baku*; *C_S* adalah kadar *Naproxen Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar naproxen dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A naproksen	0,63	-	0,2
Naproksen	1,00	-	-
Senyawa sejenis L naproksen	2,32	-	0,2
Naproksen metil ester	3,19	1,0	0,2
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	1,5

Abaikan puncak lebih kecil dari “LOQ” (0,004% untuk masing-masing cemaran lain dan naproksen metil ester; 0,002% untuk senyawa sejenis A naproksen; 0,006% untuk senyawa sejenis L naproksen).

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*–*air-asam asetat glasial P* (450:540:10). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naproksen Natrium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 5 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2750 mg naproksen natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 75 ml air dan sonikasi hingga terdispersi sempurna. Tambahkan 250 ml *Fase gerak* dan sonikasi selama 30 menit sambil sesekali dikocok. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Kadar naproksen natrium lebih kurang 5,5 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar naproksen natrium lebih kurang 0,1 mg per ml

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor “*diode array*” 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. **Rekam**

kromatogram tidak kurang dari 2 kali waktu retensi naproksen dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase naproksen natrium, C₁₄H₁₃NaO₃, dalam zat dengan rumus :

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

r_U dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C_S* adalah kadar *Naproksen Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar naproksen dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Perubahan judul monografi

NATRIUM HIDROGEN KARBONAT

Natrium Bikarbonat

Sodium Hydrogen Carbonate

Mononatrium karbonat [144-55-8]

NaHCO₃

BM 84,01

Natrium hidrogen karbonat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, NaHCO₃, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih. Stabil di udara kering, tetapi dalam udara lembab secara perlahan-lahan terurai. Larutan yang dibuat segar dalam air dingin tanpa dikocok, bersifat basa. Kebiasaan bertambah bila larutan didiamkan, digoyang kuat atau dipanaskan.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Hilangkan persyaratan

Baku pembanding *Natrium bikarbonat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutan menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

B. Larutan menunjukkan reaksi *Bikarbonat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,25%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam, menggunakan lebih kurang 4 g zat yang ditimbang saksama.

Zat tidak larut Larutkan 1 g zat dalam 20 ml air: melarut sempurna dan jernih.

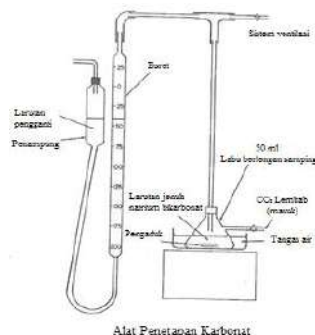
Perubahan

Karbonat (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk digunakan dalam hemodialisis.) Tidak lebih dari 0,23%.

Alat (lihat gambar) Terdiri dari labu 50 ml berlingan samping yang dihubungkan dengan sumber karbon dioksida lembab yang dialirkan melalui larutan jenuh *natrium bikarbonat P*, di atas labu dilengkapi dengan tabung keluar. Labu dihubungkan dengan sistem ventilasi dan buret berskala dan penampung yang dilengkapi dengan pipa T.

Pereaksi larutan jenuh natrium bikarbonat. Campur lebih kurang 20 g *natrium bikarbonat P* dan 100 ml air, biarkan kristal yang tidak larut mengendap. Gunakan beningan.

Larutan pengganti Larutkan 100 g *natrium klorida P* dalam 350 ml air, tambahkan lebih kurang 1 g *natrium bikarbonat P* dan 1 ml *jingga metil LP*. Setelah *natrium bikarbonat* larut, tambahkan *asam sulfat 6 N* sampai warna larutan menjadi merah muda. Gunakan larutan ini untuk mengisi penampung pada alat.



Prosedur Tambahkan 25 ml *Larutan jenuh natrium bikarbonat* ke dalam labu 50 ml, bilas sistem dengan mengalirkan *karbon dioksida P* lembab melalui lengan samping labu. Tutup kran masuk karbon dioksida dan sistem ventilasi, aduk *Larutan jenuh natrium bikarbonat* sampai tidak ada lagi penyerapan karbon dioksida yang dapat dilihat dari pembacaan buret. Pertahankan tekanan udara dalam alat dengan mengatur *Larutan pengganti* sama tinggi pada penampung dan pada buret, berdasarkan pembacaan buret. Buka sistem ventilasi dan alirkan lagi *karbon dioksida P* lembab melalui lengan samping labu. Tutup kran masuk *karbon dioksida P* dan sistem ventilasi, aduk kuat-kuat *Larutan jenuh natrium bikarbonat* sampai tidak ada lagi penyerapan karbon dioksida yang tercatat. Ulangi prosedur penyerapan karbon dioksida mulai dengan “Buka sistem ventilasi..” sampai perubahan pembacaan buret tidak lebih dari 0,2 ml. Hentikan pengadukan, alirkan lagi karbon dioksida lembab melalui lengan samping labu, angkat tutup labu dan segera masukkan lebih

kurang 10 g zat uji yang telah ditimbang saksama ke dalam labu. Tutup kembali labu, lanjutkan pengaliran karbon dioksida lembab selama lebih kurang 30 detik, tutup kran masuk karbon dioksida dan sistem ventilasi. Aduk kuat-kuat larutan dalam labu sampai penyerapan karbon dioksida selesai, catat volume yang diserap dari pembacaan buret. Normalkan kembali tekanan udara dalam alat dengan membuat sama tinggi permukaan *Larutan pengganti* dalam penampung dan dalam buret, hentikan pengadukan. Buka sistem ventilasi dan alirkan *karbon dioksida P* lembab melalui sistem. Tutup kran karbon dioksida dan sistem ventilasi, aduk kuat-kuat larutan dalam labu sampai penyerapan karbon dioksida selesai. Tentukan jumlah volume, *V*, dalam ml, karbon dioksida yang diserap setelah penambahan zat uji ke dalam labu. Hitung persentase karbonat dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{273V(6001P)}{[22400(273+T)(760W)]} \right)$$

V adalah total volume karbon dioksida yang diserap dalam ml; *P* adalah tekanan udara ruangan dalam mmHg; *T* adalah suhu ruang; *W* adalah jumlah zat uji yang digunakan dalam g. [Catatan Pertahankan suhu tetap selama pengukuran volume karbon dioksida yang diserap.]

Perubahan

Karbonat normal Larutkan dengan menggoyangkan secara perlahan-lahan 1 g zat dalam 20 ml air pada suhu tidak lebih dari 15°, tambahkan 2,0 ml *asam hidroklorida 0,1 N* dan 2 tetes *fenolftalein LP*: larutan tidak segera berwarna merah muda lemah.

Perubahan

Klorida dan Sulfat <361> *Klorida* tidak lebih dari 0,015%; lakukan penetapan menggunakan 350 mg zat, setara dengan 1,5 ml *asam hidroklorida 0,0010 N*.

Hilangkan persyaratan

Sulfat Tidak lebih dari 0,015%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat bandingkan kekeruhan dengan 0,15 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Tambahan persyaratan

Sulfur Tidak lebih dari 0,015%.

Larutan uji Larutkan 2,0 g zat dalam 20 ml air, uapkan dengan pendidihan hingga 5 ml. Tambahkan 1 ml larutan *Brom LP* uapkan sampai kering dan dinginkan. Larutkan residu dalam 10 ml *asam hidroklorida 3 N*, uapkan sampai kering dan dinginkan. Larutkan residu dalam 5 ml *asam hidroklorida 3 N*, uapkan sampai kering dan dinginkan. Larutkan residu dalam 10 ml air, atur pH sampai 2, dengan penambahan *asam hidroklorida 3 N* atau *amonium hidroksida 6 N*. Jika perlu untuk

mendapatkan larutan jernih, saring larutan, cuci penyaring dua kali masing-masing dengan 2 ml air. Encerkan dengan air sampai 20 ml.

Larutan baku Pada 0,30 ml asam sulfat 0,020 N tambahkan 1 ml asam hidroklorida 0,06 N, encerkan dengan air sampai 20 ml.

Prosedur Tambahkan 1 ml larutan barium klorida LP pada Larutan uji dan Larutan baku, campur dan diamkan selama 30 menit: kekeruhan Larutan uji tidak lebih intens dari Larutan baku.

Perubahan

Aluminium (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk digunakan dalam hemodialisis.) Tidak lebih dari 2 bpj. [Catatan Larutan baku dan Larutan uji bila perlu dimodifikasi, untuk mendapatkan larutan dengan kadar yang sesuai hingga hubungan antara kadar dan serapan merupakan kurva linier.]

Pengencer asam nitrat Encerkan 40 ml asam nitrat P dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Masukkan 2,0 g aluminium P ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml asam hidroklorida 6 N, goyang agar aluminium dan asam kontak sempurna, biarkan reaksi berjalan sampai aluminium terlarut sempurna. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Pipet 1 ml; 2 ml; dan 4 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml yang berbeda, encerkan masing-masing dengan Pengencer sampai tanda. Larutan ini masing-masing mengandung 0,01 µg; 0,02 µg; dan 0,04 µg aluminium per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur plastik 100-ml. Tambahkan dengan hati-hati 4 ml asam nitrat P. Sonikasi selama 30 menit dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada garis emisi aluminium pada 309,3 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang sesuai, yang dilengkapi dengan lampu tabung katode aluminium dan pemanas listrik tanpa api, menggunakan Pengencer sebagai blangko. Gambarkan titik hubungan serapan Larutan baku terhadap kadar aluminium dalam µg per ml, tarik garis lurus melalui ketiga titik tersebut. Dari kurva yang didapat, tentukan jumlah dalam µg Al per ml Larutan uji. Hitung jumlah aluminium dalam bpj, dalam zat uji dengan mengalikan harga yang diperoleh dengan 100.

Perubahan

Arsen <321> Metode I Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,5 g zat dalam 20 ml asam sulfat 7 N dan tambahkan 35 ml air.

Prosedur Lakukan penetapan dengan mengabaikan penambahan 20 ml asam sulfat 7 N.

Perubahan

Kalsium (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 0,01% kalsium. [Catatan Larutan baku dan Larutan uji bila perlu dimodifikasi, untuk mendapatkan larutan dengan kadar yang sesuai hingga hubungan antara kadar dan serapan merupakan kurva linier.]

Larutan kalium klorida Buat larutan 10 mg per ml larutan kalium klorida P dalam asam hidroklorida 0,36 N.

Larutan baku Masukkan 249,7 mg kalsium karbonat P yang sebelumnya dikeringkan pada suhu 300° selama 3 jam dan didinginkan dalam desikator selama 2 jam, ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam 6 ml asam klorida 6 N, tambahkan 1 g kalium klorida P, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan Larutan kalium klorida sampai tanda. Larutan ini mengandung 100 µg kalsium per ml. Pipet 2 ml; 3 ml; 4 ml; dan 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml yang berbeda, masing-masing berisi 6 ml asam hidroklorida 6 N, encerkan dengan Larutan kalium klorida sampai tanda. Larutan baku ini berturut-turut mengandung 2,0 µg; 3,0 µg; 4,0 µg; dan 5,0 µg kalsium per ml.

Larutan uji Masukkan 3,0 g zat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 6 ml asam hidroklorida 6 N dan 1 g kalium klorida P, encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Gunakan Larutan kalium klorida

Prosedur Lakukan penetapan secara Spektrofotometri Serapan Atom seperti tertera pada Spektrofotometri dan hamburan cahaya <1191>. Spektrofotometer serapan atom dilengkapi dengan lampu katoda “hollow” kalsium, nyala nitrooksida-asetilena. Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada garis emisi 422,7 nm menggunakan Larutan kalium klorida sebagai blangko. Gambar titik hubungan serapan Larutan baku terhadap kadar kalsium dalam µg per ml, tarik garis lurus melalui keempat titik di atas. Dari kurva yang diperoleh, tentukan jumlah kalsium dalam µg per ml Larutan uji. Hitung persentase kalsium dalam zat uji dengan rumus:

$$\frac{(C)}{(C_U)} \times 100$$

C adalah kadar kalsium dalam µg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang; C_U adalah kadar natrium bikarbonat dalam µg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Magnesium (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 0,004%. [Catatan Larutan baku dan Larutan uji bila perlu dimodifikasi, untuk mendapatkan larutan dengan kadar yang sesuai hingga hubungan antara kadar dan serapan merupakan kurva linier.]

Larutan kalium klorida, Larutan uji, dan Blangko Lakukan seperti tertera pada uji Kalsium.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 1,0 g magnesium, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml yang mengandung 20 ml air, dengan hati-hati tambahkan 20 ml *asam hidroklorida P*, jika perlu hangatkan sampai reaksi sempurna. Pindahkan larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml yang mengandung 10 g *kalium klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml yang mengandung 1 g *kalium klorida P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *Larutan kalium klorida* sampai tanda. Larutan ini mengandung 10,0 µg per ml magnesium. Pipet larutan ini 2 ml; 3 ml; 4 ml; dan 5 ml masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berbeda, yang masing-masing mengandung 6 ml *asam hidroklorida 6 N*, encerkan dengan *Larutan kalium klorida* sampai tanda. *Larutan baku* ini masing-masing mengandung 0,2 µg per ml; 0,3 µg per ml; 0,4 µg per ml; dan 0,5 µg per ml magnesium.

Prosedur Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri Serapan Atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Spektrofotometer serapan atom dilengkapi dengan lampu “*hollow-cathode*” magnesium, nyala asetilena-udara pada garis emisi magnesium 285,2 nm. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan *Larutan kalium klorida* sebagai blangko. Gambar titik hubungan serapan *Larutan baku* terhadap kadar magnesium dalam µg per ml, tarik garis lurus melalui keempat titik di atas. Dari kurva yang diperoleh, tentukan jumlah magnesium dalam µg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase magnesium dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{(C)}{(C_U)} \times 100$$

C adalah kadar magnesium dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; C_U adalah kadar natrium bikarbonat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Tembaga (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 1 bpj. [Catatan *Larutan baku* dan *Larutan uji* bila perlu dimodifikasi, untuk mendapatkan larutan dengan kadar yang sesuai hingga hubungan antara kadar dan serapan merupakan kurva linier.]

Pengencer Lakukan pengenceran 40 ml *asam nitrat P* dengan air sampai 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 1,0 g tembaga, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 20 ml *asam nitrat P*, encerkan dengan *asam nitrat 0,2 N* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml kedua, encerkan dengan *asam nitrat 0,2 N*

sampai tanda. Larutan ini mengandung 10,0 µg tembaga per ml. Simpan dalam botol polietilena.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur plastik 100-ml, tambahkan hati-hati 4 ml *asam nitrat P*. Sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji “spike” Pipet 10 ml *Larutan uji*, tambahkan 20 µl *Larutan baku*. Larutan ini mengandung 0,02 µg per ml tembaga yang ditambahkan.

Blangko Gunakan *Pengencer*.

Prosedur Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri Serapan Atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Spektrofotometer serapan atom dilengkapi dengan lampu “*hollow-cathode*” tembaga, secara pemanasan elektrik pada garis emisi tembaga pada 324,7 nm. Ukur serapan *Larutan uji*, *Larutan uji “spike”* dan *Blangko*. Gambar titik hubungan serapan *Larutan baku* terhadap kadar tembaga dalam µg per ml, tarik garis lurus melalui keempat titik di atas. Dari kurva yang diperoleh, tentukan jumlah tembaga dalam µg per ml *Larutan uji*. Hitung jumlah tembaga dalam bpj zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{(C)}{(C_U)} \times 10^6$$

C adalah kadar tembaga dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; C_U adalah kadar natrium bikarbonat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Besi <331> (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 5 bpj. Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri UV-Vis* pada panjang gelombang 480 nm seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 2,0 g zat, masukkan ke dalam gelas piala, netralkan dengan *asam hidroklorida P*, catat volume asam yang digunakan. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, bilas dengan air.

Larutan baku Pipet 1 ml *Larutan baku besi* ke dalam labu tentukur 25-ml dan tambahkan sejumlah volume sama *asam hidroklorida P* yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji*.

Blangko Gunakan sejumlah volume sama *asam hidroklorida P* seperti yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml.

Prosedur Ke dalam *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Blangko* tambahkan 50 mg hablur amonium peroksidisulfat P dan 2 ml larutan amonium tiosianat LP, encerkan dengan air sampai tanda. Segera ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang

gelombang serapan maksimum lebih kurang 480 nm menggunakan spektrofotometer yang sesuai: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari pada serapan *Larutan baku*.

Perubahan

Logam berat <371> **Metode I** Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 4,0 g zat, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 5 ml air dan 19 ml *asam hidroklorida 3 N*, panaskan sampai mendidih, pertahankan suhu selama 1 menit. Tambahkan 1 tetes *fenoltalein LP*, kemudian *amonium hidroksida 6 N* secukupnya tetes demi tetes sampai larutan berwarna merah muda lemah. Dinginkan, pindahkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Perubahan

Amonia Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Tidak lebih dari 20 bpj. [Catatan Gunakan air dengan resistivitas tidak kurang dari 18 megaohm-cm untuk penyiapan seluruh larutan.]

Larutan A Larutan *asam metansulfonat 100 mM* dalam air.

Larutan B Gunakan air.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. [Catatan Lakukan kembali kesetimbangan sistem ke kondisi awal. Sebagai alternatif, fase gerak dapat dibuat secara elektrolitik menggunakan pelarut generator otomatis.]

Larutan baku Buat larutan ion amonium dengan kadar 0,02 µg per ml dari *larutan baku ion amonium P*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem persediaan A Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem persediaan B Timbang saksama sejumlah *amonium klorida P*, larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar lebih kurang 3 µg per ml setara dengan 1 µg per ml ion amonium.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan A* dan *Larutan kesesuaian sistem persediaan B*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar natrium hidrogen karbonat dan ion amonium berturut-turut lebih kurang 1 mg per ml dan 0,02 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor “conductivity with suppression”. Menggunakan kolom pelindung 3 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L84* dengan ukuran partikel 5µm dan kolom analitik 3 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L84* dengan ukuran partikel 5µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan detektor pada

30°. Laju alir lebih kurang 0,43 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	7	93
26	7	93
26,1	70	30
34	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara natrium dan ion amonium tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan ion amonium tidak lebih dari 1,5; perbandingan “signal to noise” ion amonium tidak kurang dari 75; waktu retensi relatif natrium dan ion amonium berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,3.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama: respons ion amonium dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons ion amonium dalam *Larutan baku*.

Perubahan

Senyawa organik (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 0,01%.

Larutan perak sulfat Timbang sejumlah *perak sulfat P*, larutkan dan encerkan dengan *asam sulfat P* hingga kadar lebih kurang 11 g per liter.

Larutan indikator Timbang sejumlah 1,10-*fenantrolina P* dan *besi(II) sulfat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut 14,85 mg per ml dan 6,95 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 850,3 mg *kalium biftalat P* yang sebelumnya digerus perlahan-lahan dan dikeringkan pada suhu 120° selama 2 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 6 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung setara dengan 0,06 mg senyawa organik per ml. Pipet 40 ml larutan ini ke dalam labu refluks 500 ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 g zat, masukkan ke dalam labu refluks 500 ml, tambahkan 20 ml air, goyangkan. Tambahkan hati-hati 20 ml *asam sulfat P*, goyangkan. [Perhatian Lakukan di dalam lemari asam.]

Blangko Tambahkan 40 ml air, masukkan ke dalam labu refluks 500 ml.

Prosedur Lakukan terhadap masing-masing *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Blangko* sebagai berikut: Pada masing-masing labu, tambahkan 1 g *raksa(II) sulfat P* dan lebih kurang 5 butir batu didih kaca. Dinginkan labu di dalam tangas es, tambahkan 5 ml *Larutan perak sulfat*. Sambil digoyang perlahan-lahan dalam tangas es, tambahkan 25,0 ml *kalium dikromat 0,025 N LV* dan 70 ml *Larutan perak sulfat*

sedikit demi sedikit. Pasang kondensor dengan aliran air dingin, kemudian refluks selama 2 jam. Biarkan dingin selama 10 menit, bilas kondensor dengan 50 ml air, kumpulkan air bilasan dalam labu. Tambahkan air secukupnya ke dalam labu sampai volume lebih kurang 350 ml. Tambahkan 3 tetes *Larutan indikator*, titrasi pada suhu ruang dengan *besi(II) amonium sulfat 0,07 N LV* sampai warna larutan berubah dari biru kehijauan menjadi coklat kemerahan. Hitung jumlah kesetaraan senyawa organik dalam mg, dalam *Larutan baku* dengan rumus:

$$(V_B - V_S) \times 8N$$

V_B dan V_S berturut-turut adalah volume dalam ml *besi(II) amonium sulfat 0,07 N LV* yang diperlukan pada titrasi *Blangko* dan *Larutan baku*; N adalah normalitas *besi(II) amonium sulfat LV*; Dalam sistem yang baik diperoleh harga antara 2,328 dan 2,424 mg. Hitung jumlah kesetaraan senyawa organik dalam mg dalam zat dengan rumus:

$$(V_B - V_U) \times 8N$$

V_B dan V_U berturut-turut adalah volume dalam ml *besi(II) amonium sulfat 0,07 N LV* yang diperlukan pada titrasi *Blangko* dan *Larutan uji*; N adalah normalitas *besi(II) amonium sulfat LV*.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 3 g zat, campur dengan 100 ml air, tambahkan *merah metil LP*, titrasi dengan *asam hidroklorida 1 N LV*. Tambahkan asam perlahan-lahan sambil terus diaduk sampai larutan berwarna merah muda lemah. Panaskan larutan hingga mendidih, dinginkan dan lanjutkan titrasi sampai warna larutan merah muda lemah tidak hilang setelah dididihkan.

Tiap ml asam hidroklorida 1 N setara dengan 84,01 mg NaHCO₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Bila dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis, pada penandaan harus dicantumkan.

Perubahan judul monografi

INJEKSI NATRIUM HIDROGEN KARBONAT

Injeksi Natrium Bikarbonat
Sodium Hydrogen Carbonate Injection

Injeksi natrium bikarbonat adalah larutan steril natrium bikarbonat dalam *Air untuk Injeksi*. pH larutan dapat disesuaikan dengan menambahkan karbon dioksida *P*. Mengandung, NaHCO₃, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Injeksi ini tidak boleh digunakan bila terdapat endapan.]

Perubahan

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

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B dan reaksi *Bikarbonat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,0 unit Endotoksin FI per mEq.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Perubahan

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 3 g natrium bikarbonat, tambahkan *merah metil LP*, titrasi dengan *asam hidroklorida 1 N LV*. Tambahkan asam perlahan-lahan sambil tetap diaduk hingga larutan berwarna merah muda lemah. Panaskan larutan hingga mendidih, dinginkan dan lanjutkan titrasi hingga warna larutan merah muda tidak hilang setelah dididihkan.

Tiap ml asam hidroklorida 1 N setara dengan 84,01 mg NaHCO₃

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal dari kaca Tipe I atau wadah plastik. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket dinyatakan kadar total dalam mOsmol per liter, bila volume lebih kecil dari 100 ml atau pada etiket dinyatakan tidak untuk disuntikkan langsung tetapi harus diencerkan sebelum digunakan, pada etiket dapat dinyatakan kadar total osmolar dalam mOsmol per ml.

Perubahan judul monografi

TABLET NATRIUM HIDROGEN KARBONAT

Tablet Natrium Bikarbonat
Sodium Hydrogen Carbonate Tablets

Tablet natrium bikarbonat mengandung natrium bikarbonat, NaHCO₃, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Larutan dari sejumlah tablet menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B dan reaksi *Bikarbonat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit, lakukan penetapan menggunakan *cairan asam lambung buatan LP* sebagai pengganti air.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk yang setara dengan lebih kurang 2 g natrium bikarbonat, larutkan dalam 100 ml air, tambahkan *merah metil LP*, titrasi dengan *asam hidroklorida 1 N LV*. Tambahkan asam perlahan-lahan sambil tetap diaduk hingga larutan berwarna merah muda lemah. Panaskan larutan hingga mendidih, dinginkan dan lanjutkan titrasi hingga warna larutan merah muda tidak hilang setelah dididihkan.

Tiap ml asam hidroklorida 1 N
setara dengan 84,01 mg NaHCO_3

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NATRIUM KLORIDA Sodium Chloride

Natrium klorida [7647-14-5]
NaCl

BM 58,44

Perubahan

Natrium klorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, NaCl, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur bentuk kubus, tidak berwarna atau serbuk hablur putih; rasa asin.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam gliserin; sukar larut dalam etanol.

Tambahan persyaratan

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

Perubahan Identifikasi

A. Memenuhi persyaratan. Larutan menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B, seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

B. Larutkan lebih kurang 3 mg natrium klorida dalam 2 ml air. Asamkan larutan ini dengan *asam nitrat encer P* dan tambahkan 0,4 ml *perak nitrat*

LP, kocok dan biarkan sampai mengental, akan terbentuk endapan putih. Sentrifus, Cuci endapan tiga kali dengan 1 ml air dan buang air pencuci. Lakukan penetapan ini dengan cepat dalam cahaya redup, abaikan jika beningan tidak terlalu jernih. Suspensikan endapan dalam 2 ml air dan tambahkan 1,5 ml *amonium hidroksida 10 N*. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Tambahan persyaratan

Kejernihan larutan Larutkan 20,0 g zat dalam *air bebas karbon dioksida P*, encerkan dengan pelarut yang sama sampai 100,0 ml. Larutan jernih atau tidak berwarna.

Perubahan

Keasaman atau kebasaaan Pada 20 ml larutan yang disiapkan untuk uji *Kejernihan Larutan*, tambahkan 0,1 ml *bromtimol biru LP*; membutuhkan tidak lebih dari 0,5 ml *asam hidroklorida 0,01 N* atau *natrium hidroksida 0,01 N* untuk mengubah warna larutan.

Perubahan

Barium Setiap opalesen dalam *Larutan uji* tidak lebih intens dibandingkan dengan *Larutan pembanding*.

Larutan uji Pada 5 ml larutan yang disiapkan untuk uji *Kejernihan larutan*, tambahkan 2 ml *asam sulfat 2 N* dan 5 ml air.

Larutan pembanding Pada 5 ml larutan lain yang disiapkan untuk uji *Kejernihan larutan*, tambahkan 7 ml air. Diamkan selama 2 jam.

Perubahan

Aluminium (Jika pada etiket tercantum untuk pembuatan larutan dialisis peritoneal, larutan hemodialisis atau larutan hemofiltrasi) Tidak lebih dari 0,2 bpj.

Dapar Timbang 50 g *amonium asetat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dalam 150 ml air, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku aluminium Masukkan 352 mg aluminium kalium sulfat dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan beberapa ml air, aduk untuk melarutkan, tambahkan 20 ml *asam sulfat encer LP*, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Segera sebelum digunakan, pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 2 ml *Larutan baku aluminium*, 10 ml *Dapar* dan 98 ml air, masukkan ke dalam corong pisah yang sesuai. Ekstraksi campuran ini seperti pada *Larutan uji*, encerkan kumpulan ekstrak yang diperoleh dengan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan uji Larutkan 20,0 g zat dalam 100 ml air, tambahkan 10 ml *Dapar*. Ekstraksi larutan ini tiga kali masing-masing dengan 20 ml, 20 ml, dan 10 ml larutan *8-hidroksikinolin P 0,5%* dalam *kloroform P* secara berurutan, kumpulkan ekstrak kloroform ke

dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan kumpulan ekstrak yang diperoleh dengan *kloroform P* sampai tanda.

Blangko Siapkan campuran 10 ml *Dapar* dan 100 ml air. Ekstraksi campuran ini seperti pada *Larutan uji*, encerkan kumpulan ekstrak yang diperoleh dengan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Tetapkan intensitas fluoresensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada fluorometer dengan panjang gelombang eksitasi 392 nm dan panjang gelombang emisi 518 nm menggunakan *Blangko* yang memberikan angka nol pada alat. Fluoresensi *Larutan uji* tidak melebihi *Larutan baku*.

Perubahan

Arsen <371> *Metode I* Tidak lebih dari 1 bpj.

Perubahan

Besi Tidak lebih dari 2 bpj;

Larutan uji Gunakan 10 ml larutan dari uji *Kejernihan Larutan*.

Larutan baku Segera sebelum digunakan encerkan 1 bagian *Larutan baku besi* seperti tertera pada *Besi* <331> dengan air menjadi 10 bagian. Larutan setara dengan 1 µg per ml besi. Campur 4 ml larutan dan 6 ml air.

Prosedur Pada masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan baku* tambahkan 2 ml larutan *asam sitrat P* (200 mg per ml) dan 0,1 ml *asam tioglikolat P*, campur. Basakan dengan *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan air hingga 20 ml. Setelah 5 menit, warna merah muda *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Perubahan

Besi (II) sianida Larutkan 2,0 g zat dalam 6 ml air. Tambahkan 0,5 ml campuran 5 ml larutan *Besi (III) amonium sulfat P* (10 mg per ml dalam 2,5 g per liter *asam sulfat P*) dan 95 ml larutan *besi(II) sulfat P* (1 dalam 100), tidak terjadi warna biru dalam 10 menit.

Tambahan persyaratan

Fosfat Tidak lebih dari 25 bpj.

Larutan baku persediaan fosfat Timbang saksama sejumlah *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,716 mg per ml.

Larutan baku fosfat Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan fosfat*, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 7,16 µg per ml. Siapkan larutan segar.

Larutan baku Pipet 2 ml *Larutan baku fosfat* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 2 ml larutan yang disiapkan untuk uji *Kejernihan larutan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan asam sulfomolibdat Larutkan dengan pemanasan 2,5 g *amonium molibdat P* dalam 20 ml air. Encerkan 28 ml *asam sulfat P* dengan 50 ml air, dinginkan. Campur kedua larutan dan encerkan dengan air sampai 100 ml.

Prosedur Pada *Larutan baku* dan *Larutan uji*, tambahkan 4 ml *Larutan asam sulfomolibdat LP*, 0,1 ml campuran 1 ml *Timah(II) klorida pekat, asam LP* dan 10 ml *asam hidroklorida 2 N*. Setelah 10 menit, bandingkan warna dari setiap 20 ml larutan; warna pada *Larutan uji* tidak lebih intens dari warna *Larutan baku*.

Perubahan

Iodida Lembabkan 5 g zat dengan menambahkan tetes demi tetes campuran 0,15 ml larutan *natrium nitrit P* (100 mg per ml), 2 ml *asam sulfat 1 N*, 25 ml *kanji LP* dan 25 ml air. Setelah 5 menit, periksa zat pada cahaya alami: tidak terjadi warna biru.

Perubahan

Bromida Tidak lebih dari 100 bpj. [Catatan Siapkan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara berturut-turut.]

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan kalium bromida P* 3 µg per ml, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2,0 ml *merah fenol LP* pH 4,7 dan 1,0 ml *kloramin T P* (0,1 mg per ml), campur segera. Setelah 2 menit tambahkan 0,15 ml *natrium tiosulfat 0,1 N* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 0,5 ml larutan yang disiapkan untuk uji *Kejernihan Larutan* ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 4,0 ml air, 2,0 ml *merah fenol LP* pH 4,7, dan 1,0 ml *kloramin T P* (0,1 mg per ml), campur segera. Setelah 2 menit tambahkan 0,15 ml *natrium tiosulfat 0,1 N* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometer cahaya tampak* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 590 nm, menggunakan *blangko* air. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan

Kalium (Jika tercantum pada etiket untuk pembuatan sediaan injeksi, larutan dialisis peritoneal, larutan hemodialisis, atau larutan hemofiltrasi.) Tidak lebih dari 500 bpj. [Catatan Jika perlu, *Larutan baku* dan *Larutan uji* dapat dimodifikasi untuk memperoleh larutan dengan kadar yang terletak pada garis linier atau pada area kerja instrumen.]

Larutan baku Timbang 1,144 g *kalium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung kalium setara dengan 600 µg per ml. Encerkan larutan hingga diperoleh tidak kurang dari 3 kadar *Larutan baku*, sehingga kadar *Larutan uji* berada pada rentang kadar *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang 1,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri Serapan Atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>. Ukur tidak kurang tiga kali, intensitas emisi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan nyala asetilena-udara, pada panjang gelombang 766,5 nm. Siapkan kurva kalibrasi dari nilai rata-rata yang diperoleh dari pembacaan *Larutan baku* dan tetapkan kadar kalium dalam *Larutan uji*.

Perubahan

Magnesium dan logam alkali tanah Tidak lebih dari 100 bpj, dihitung sebagai kalsium.

Dapar amonia-amonium klorida pH 10,0 Timbang 5,4 g *amonium klorida P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 20 ml air, tambahkan 20 ml *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pada 200 ml air, tambahkan 0,1 g *hidroksilamin hidroklorida P*, 10 ml *Dapar amonia-amonium klorida pH 10,0*, 1 ml *zink sulfat 0,1 M* dan 0,15 g *erikrom hitam P*. Panaskan sampai lebih kurang 40°. Titrasi larutan ini dengan *dinatrium edetat 0,01 M LV* sampai warna ungu berubah menjadi warna biru tua yang jelas. Tambahkan 10,0 g *natrium klorida P* dalam 100 ml air pada larutan ini. Jika warna berubah menjadi ungu, titrasi larutan dengan *dinatrium edetat 0,01 M LV* sampai titik akhir berwarna biru tua. Volume *dinatrium edetat 0,01 M* yang digunakan pada titrasi kedua tidak lebih dari 2,5 ml.

Tambahan persyaratan

Nitrit

Larutan uji Pada 10 ml larutan yang disiapkan untuk uji *Kejernihan larutan*, tambahkan 10 ml air.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri UV* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 354 nm; serapan tidak lebih dari 0,01.

Perubahan

Sulfat [Catatan Semua larutan yang digunakan dalam penetapan ini harus disiapkan menggunakan air destilasi.] Tidak lebih dari 200 bpj.

Larutan baku sulfat Masukkan 181 mg *kalium sulfat P* ke dalam labu tentukur-100 ml, tambahkan beberapa ml air, aduk untuk melarutkan, encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan, pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Larutan ini mengandung 10 µg sulfat per ml.

Larutan natrium klorida Timbang sejumlah *natrium klorida P*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Larutan barium klorida Timbang sejumlah *barium klorida P*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 250 mg per ml.

Larutan baku Pada 1,5 ml *Larutan baku sulfat*, tambahkan 1 ml *Larutan barium klorida*, kocok, diamkan selama 1 menit. Pada 2,5 ml suspensi yang dihasilkan, tambahkan 15 ml *Larutan baku sulfat* dan 0,5 ml *asam asetat 5 N*, campur.

Larutan uji Pada 1,5 ml *Larutan baku sulfat*, tambahkan 1 ml *Larutan barium klorida*, kocok, diamkan selama 1 menit. Pada 2,5 ml suspensi yang dihasilkan, tambahkan 15 ml *Larutan natrium klorida* dan 0,5 ml *asam asetat 5 N*, campur. Setelah 5 menit kekeruhan pada *Larutan uji* tidak lebih keruh dari yang dihasilkan oleh *Larutan baku*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 5 bpj.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan 1,0 g zat.

Tambahan persyaratan

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada sediaan yang menggunakan natrium klorida. Jika pada etiket tertera natrium klorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, tingkat endotoksin bakteri memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> dalam rentang dosis yang sesuai seperti tertera pada monografi sediaan yang menggunakan natrium klorida.

Tambahan persyaratan

Sterilitas Jika pada etiket tertera natrium klorida steril, memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dalam rentang dosis yang sesuai seperti tertera pada monografi sediaan yang menggunakan natrium klorida.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam 50 ml air. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml *perak nitrat 0,1 N*
setara dengan 5,844 mg NaCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Perubahan

Penandaan Cantumkan pada etiket jika natrium klorida dimaksudkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, larutan dialisis peritoneal, larutan hemodialisis atau larutan hemofiltrasi. Cantumkan pada etiket, bahwa natrium klorida harus mengalami proses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi untuk memastikan tingkat yang dapat diterima dari endotoksin bakteri. Untuk natrium klorida steril harus dinyatakan pada etiket.

INJEKSI NATRIUM KLORIDA MAJEMUK INJEKSI RINGER Sodium Chloride Composition Injection

Injeksi Ringer adalah larutan steril natrium klorida, kalium klorida, dan kalsium klorida dalam *Air untuk Injeksi*, tiap 100 ml mengandung tidak kurang dari 323,0 mg dan tidak lebih dari 354,0 mg natrium (Na, setara dengan tidak kurang dari 820,0 mg dan tidak lebih dari 900,0 mg, NaCl), tidak kurang dari 14,9 mg dan tidak lebih dari 16,5 mg kalium (K, setara dengan tidak kurang dari 28,5 mg dan tidak lebih dari 31,5 mg, KCl), tidak kurang dari 8,20 mg dan tidak lebih dari 9,80 mg kalsium (Ca, setara dengan tidak kurang dari 30,0 mg dan tidak lebih dari 36,0 mg, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dan tidak kurang dari 523,0 mg dan tidak lebih dari 580,0 mg klorida (Cl, sebagai NaCl, KCl, dan $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Injeksi Ringer tidak boleh mengandung bahan antimikroba. [Catatan Injeksi Ringer mengandung ion kalsium, klorida, kalium, dan natrium berturut-turut setara dengan lebih kurang 4,5 meq; 156 meq; 4 meq, dan 147,5 meq per liter. Larutkan 8,6 g natrium klorida; 300 mg kalium klorida, dan 330 mg kalsium klorida dalam *Air untuk Injeksi* hingga 1000 ml, saring hingga jernih, masukkan dalam wadah yang sesuai dan sterilkan.]

Perubahan

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

Identifikasi Untuk *Natrium* dan *Kalium* dengan reaksi nyala; untuk *Kalsium* dengan reaksi amonium oksalat; untuk *Klorida* dengan reaksi *Klorida* cara A, atau B, atau C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per ml.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 0,3 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 67 ml hingga lebih kurang 20 ml, tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Perubahan

Penetapan kadar kalsium [Catatan Kadar larutan baku dan larutan uji dapat dimodifikasi untuk memperoleh kurva spektrofotometer serapan atom.]

Larutan lantanum klorida Masukkan 17,69 g lantanum klorida ke dalam labu tentukur 200-ml,

tambahkan 100 ml air dan tambahkan hati-hati 50 ml *asam hidroklorida P*, campur dan biarkan dingin, encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Pipet 5 ml *Larutan lantanum klorida* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan persediaan kalsium Masukkan 499,5 mg kalsium karbonat baku primer ke dalam labu tentukur 200-ml dan tambahkan 10 ml air. Tambahkan hati-hati 5 ml *asam hidroklorida encer LP*, goyang sampai kalsium karbonat larut, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung kalsium, Ca, 1000 µg per ml.

Larutan baku Ke dalam 3 labu tentukur 100-ml masing-masing berisi 5,0 ml *Larutan lantanum klorida*, tambahkan 1,0 ml; 1,5 ml; 2,0 ml *Larutan persediaan kalsium*. Encerkan tiap labu dengan *asam klorida encer LP* sampai tanda. Masing-masing larutan mengandung kalsium, Ca, 10,0 µg per ml; 15,0 µg per ml; dan 20,0 µg per ml.

Larutan uji Pipet 20 ml injeksi Ringer setara dengan lebih kurang 1,8 mg kalsium, Ca. Ke dalam labu tentukur 100-ml berisi 5,0 ml *Larutan lantanum klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi kalsium pada 422,7 nm, dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu tabung katode kalsium dan nyala asetilena udara, terhadap blangko. Gambarkan kurva dari serapan larutan baku terhadap kadar kalsium dalam µg per ml, dengan menghubungkan 3 titik. Hitung kadar kalsium dalam mg per 100 ml injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$0,5 \times (C)$$

C adalah kadar kalsium dalam µg per ml *Larutan uji*.

Penetapan kadar kalium

Larutan baku persediaan Timbang 190,7 mg *kalium klorida P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam 50 ml air, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung 100 µg kalium.

Larutan baku Larutkan 1,093 g *natrium klorida P* ke dalam 100,0 ml air, masukkan masing-masing 10,0 ml larutan ini ke dalam 5 labu tentukur 100-ml berisi 10,0 ml larutan bahan pembasah nonionik (1 dalam 500) yang sesuai. Pada salah satu labu, tambahkan dengan air sampai tanda dan gunakan sebagai blangko. Ke dalam labu masukkan berturut-turut 5,0 ml; 10,0 ml; 15,0 ml; dan 20,0 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10,0 ml injeksi Ringer ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml larutan bahan pembasah nonionik yang sesuai (1 dalam 500), encerkan dengan air sampai tanda.

Kurva baku Atur fotometer nyala hingga transmitans maksimum pada panjang gelombang

lebih kurang 766 nm dan transmitans nol menggunakan blangko, kemudian transmitans 100% menggunakan *Larutan baku* yang paling pekat. Ukur transmitans semua *Larutan baku* dan buat kurva transmitans terhadap kadar kalium.

Prosedur Atur alat seperti tertera pada *Kurva baku*, ukur transmitans *Larutan uji* dan hitung kadar kalium dalam mg per 100 ml injeksi.

Penetapan kadar natrium

Larutan baku persediaan Timbang 254,2 mg *natrium klorida P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam 50 ml air, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan mengandung 100 µg natrium.

Larutan baku Masukkan masing-masing 10,0 ml larutan bahan pembasah nonionik (1 dalam 500) yang sesuai ke dalam 5 labu tentukur 100-ml. Pada salah satu labu, tambahkan air sampai tanda dan gunakan sebagai blangko. Ke dalam 4 labu lain berturut-turut masukkan 5,0 ml; 10,0 ml; 15,0 ml; dan 20,0 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5,0 ml injeksi Ringer ke dalam labu tentukur 1000-ml berisi 100,0 ml larutan bahan pembasah nonionik (1 dalam 500) yang sesuai, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kurva baku* dan *Prosedur* dalam *Penetapan kadar kalium*, atur fotometer nyala hingga transmitans maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 589 nm. Hitung kadar natrium dalam mg per 100 ml injeksi.

Perubahan

Penetapan kadar klorida Pipet 10 ml injeksi Ringer ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 10 ml *asam asetat glasial P*, 75 ml *metanol P* dan 3 tetes *eosin Y LP*, kemudian lakukan titrasi dengan menggunakan *perak nitrat 0,1 N LV* sambil dikocok hingga titik akhir warna merah muda.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 3,545 mg Cl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca atau plastik dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

Tambahan persyaratan

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar total osmolar dalam mOsmol per liter. Jika volume sediaan kurang dari 100 ml, etiket dapat mencantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per ml.

NATRIUM NITROPRUSIDA

Sodium Nitroprusside

Perubahan

Dinatrium pentasianonitrosilferat(2-) dihidrat [13755-38-9]

Dinatrium pentasianonitrosilferat(2-) anhidrat [14402-89-2]

$\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ BM 297,95

$\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ BM 261,92

Natrium nitroprusida mengandung tidak kurang dari 99,0%, $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Pemerian Serbuk atau hablur, coklat kemerahan; praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam benzena.

Perubahan

Baku pembanding *Natrium Nitroprusida BPFI*; bentuk dihidrat, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; [Perhatian Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku

Identifikasi

A. [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah pada penetapan ini.] Spektrum serapan pada 350 nm-700 nm dari larutan (1 dalam 135) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Natrium Nitroprusida BPFI*.

B. Larutkan 5 mg zat dalam 2 ml air, tambahkan 2 tetes *aseton P* dan 0,5 ml *natrium hidroksida 2 N*: terjadi warna jingga, warna akan berubah menjadi lembayung dengan penambahan 2 ml *asam asetat P*.

C. Larutan zat (1 dalam 4) menunjukkan reaksi nyala untuk *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Antara 9,0% dan 15,0%.

Zat tidak larut Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 10,0 g zat dalam 50 ml air, panaskan di atas tangas uap selama 30 menit, saring, kemudian cuci residu dengan air dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap: residu tidak lebih dari 1 mg.

Klorida Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan baku klorida Larutkan 42,4 mg kalium klorida P dalam air hingga 100,0 ml. Tiap ml larutan mengandung 0,2 mg klorida.

Prosedur Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml dan pipet 1 ml *Larutan baku klorida* ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml yang lain, tambahkan ke dalam masing-masing labu 85 ml air. Ke dalam labu yang berisi zat uji tambahkan 15 ml larutan *tembaga(II) sulfat P* (83 dalam 1000), campur dan biarkan partikel yang tidak larut mengendap. Tambahkan dengan hati-hati larutan *tembaga(II) sulfat P* (83 dalam 1000) ke dalam labu yang berisi larutan baku klorida, sambil dicampur hingga diperoleh warna sesuai dengan warna pada labu pertama. Saring isi masing-masing labu dan buang 25 ml filtrat pertama. Ke dalam masing-masing 10 ml filtrat selanjutnya, tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan campur. Kemudian tambahkan masing-masing 1 ml *perak nitrat 1 N*, campur: *Larutan uji* tidak lebih keruh dari *Larutan baku klorida*.

Besi(III) sianida Tidak lebih dari 0,02%, lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg zat dalam 20 ml *amonium asetat LP* yang telah diatur pH hingga 4,62 dengan penambahan *asam asetat 1 N*. Bagi larutan ini menjadi 2 bagian (A dan B) dalam masing-masing labu tentukur 50-ml. Tambahkan ke dalam labu B 1,0 ml larutan segar *kalium besi(III) sianida P*, mengandung 78 µg per ml. Ke dalam kedua labu tambahkan 5 ml larutan *besi(II) amonium sulfat P* (1 dalam 1000), encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan kedua labu selama 1 jam dan ukur segera serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 720 nm, menggunakan larutan blangko yang dibuat dengan melarutkan 250 mg zat dalam 10 ml *amonium asetat LP* (pH 4,62) dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Serapan larutan dalam labu A tidak lebih besar dari serapan larutan dalam labu B dikurangi dengan serapan larutan dalam labu A.

Besi(II) sianida Tidak lebih dari 0,02%, lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 40 ml air, bagi larutan menjadi 2 bagian (A dan B), dalam masing-masing labu tentukur 50-ml. Ke dalam labu B tambahkan 2 ml larutan segar *kalium besi(II) sianida P*, mengandung 200 µg per ml. Ke dalam kedua labu tambahkan masing-masing 0,2 ml *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan selama tepat 20 menit dan ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 695 nm, menggunakan larutan blangko yang dibuat dengan melarutkan 1,0 g zat dalam air hingga 50 ml. Serapan larutan dalam labu A tidak lebih dari serapan larutan dalam labu B dikurangi serapan larutan dalam labu A.

Sulfat Tidak lebih dari 0,01%.

Larutan baku sulfat Larutkan 15 mg *natrium sulfat anhidrat P* dalam air hingga 100,0 ml. Tiap ml larutan mengandung 0,1 mg sulfat. Pipet 5 ml *Larutan baku sulfat* ke dalam labu alas datar berskala 250 ml, encerkan hingga volume sama dengan volume *Larutan uji*.

Larutan uji Larutkan 5,0 g zat dalam air hingga 250,0 ml, saring larutan ke dalam labu alas datar berskala 250 ml.

Prosedur Ke dalam masing-masing labu *Larutan uji* dan *Larutan baku* tambahkan 10 tetes *asam asetat glasial P* dan 5 ml *barium klorida 1 N*, diamkan selama 10 menit. Letakkan kedua labu pada lampu fluoresensi: *Larutan uji* tidak lebih keruh dari *Larutan baku sulfat*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera natrium nitroprusida adalah steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Natrium Nitroprusida untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera natrium nitroprusida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Natrium Nitroprusida untuk Injeksi*.

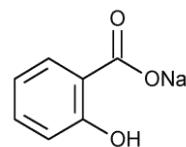
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 130 ml *air bebas klorida P*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode perak-perak klorida.

Tiap ml *perak nitrat 0,1 N*
setara dengan 14,90 mg $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

NATRIUM SALISILAT Sodium Salicylate



Perubahan

Natrium salisilat [54-21-7]
 $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_3$

BM 160,10

Natrium salisilat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5%, $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk mikrohابلر atau amorf atau keping, tidak berwarna, atau merah muda lemah; tidak berbau atau bau khas lemah, dan dipengaruhi cahaya. Larutan segar zat (1 dalam 10) bereaksi netral atau asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut secara perlahan dalam air dan dalam gliserin; sangat mudah larut dalam air mendidih dan dalam etanol mendidih; larut secara perlahan dalam etanol.

Tambahan persyaratan

Baku pembanding *Natrium salisilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Fenol BPFI*. *Senyawa Sejenis A Asam Salisilat BPFI*. *Senyawa Sejenis B Asam Salisilat BPFI*.

Identifikasi

A. Larutan 50 mg per ml menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B, dan reaksi *Salisilat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama pada *Natrium salisilat BPFI*.

C. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sulfit atau Tiosulfat Tambahkan 1 ml *asam hidroklorida P* ke dalam larutan 1,0 g zat dalam 20 ml air, saring. Diperlukan tidak lebih dari 0,15 ml *iodum 0,10 N* untuk menghasilkan warna kuning pada filtrat.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 2 g dalam 46 ml air, tambahkan 4 ml *asam hidroklorida 3 N* sambil tetap diaduk, saring, dan gunakan 25 ml filtrat.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam trifluoroasetat P*-air (40:0,1:60). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian

menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Natrium Salisilat BPFI*, *Senyawa Sejenis A Asam Salisilat BPFI*, *Senyawa Sejenis B Asam Salisilat BPFI*, dan *Fenol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 0,125 mg per ml; 0,25 mg per ml; 0,125 mg per ml; dan 0,05 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Natrium Salisilat BPFI*, *Senyawa Sejenis A Asam Salisilat BPFI*, *Senyawa Sejenis B Asam Salisilat BPFI*, dan *Fenol BPFI* berturut-turut 1,25 µg per ml; 2,5 µg per ml; 1,25 µg per ml; dan 0,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 2,1 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Laju alir lebih kurang 0,2 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A asam salisilat dan fenol tidak kurang dari 3,0. Antara puncak fenol dan senyawa sejenis B asam salisilat tidak kurang dari 3,0. Simpangan baku relatif masing-masing puncak tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A asam salisilat dan senyawa sejenis B asam salisilat atau fenol dalam zat dengan rumus:

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

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A asam salisilat, senyawa sejenis B asam salisilat atau fenol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar senyawa sejenis A asam salisilat, senyawa sejenis B asam salisilat atau fenol dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar natrium salisilat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak cemaran lain dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak senyawa sejenis B asam salisilat dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar senyawa sejenis B asam salisilat dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar natrium salisilat dalam mg per ml *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A asam salisilat	0,3	0,1
Fenol	0,4	0,02
Senyawa sejenis B asam salisilat	0,6	0,005
Asam salisilat	1,0	-
Cemaran lain	-	0,05
Total cemaran	-	0,2

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam trifluoroasetat P-air* (40:0,1:60). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Natrium Salisilat BPFI*, larutan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,04 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,04 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm, kolom 2,1 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 0,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak; resolusi, *R*, tidak lebih dari 0,73%; faktor ikutan antara 0,8 dan 1,8.

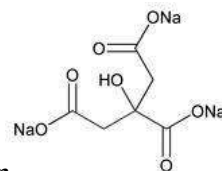
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase natrium salisilat, $C_7H_5NaO_3$, dalam zat dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak natrium salisilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Natrium Salisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar natrium salisilat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

NATRIUM SITRAT Sodium Citrate



Perubahan

Trinatrium sitrat (anhidrat) [68-04-2]
Trinatrium sitrat (dihidrat) [6132-04-3]

$C_6H_5Na_3O_7$ BM 258,07
 $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ BM 294,10

Natrium sitrat berbentuk anhidrat atau mengandung dua molekul air berbentuk hidrat, mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_6H_5Na_3O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih.

Kelarutan Dalam bentuk hidrat mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air mendidih; tidak larut dalam etanol.

Perubahan

Identifikasi

A. Larutan zat 50 mg per ml menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

B. Larutan 50 mg per ml menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

C. Pada pemijaran, menghasilkan residu alkali yang mengeluarkan gelembung gas bila ditambahkan *asam hidroklorida 3 N*.

Kebasaan Larutan 1,0 g zat dalam 20 ml air bereaksi basa terhadap *kertas lakmus P*, tambahkan 0,20 ml *asam sulfat 0,1 N*, kemudian tambahkan 1 tetes *fenolfalein LP*; tidak terjadi warna merah muda.

Air <1031> Metode III Tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk anhidrat; antara 10,0% dan 13,0% untuk bentuk hidrat; lakukan pengeringan pada suhu 180° selama 18 jam.

Tartrat Pada larutan 1 g zat dalam 2 ml air dalam tabung reaksi, tambahkan 1 ml *kalium asetat LP* dan 1 ml *asam asetat 6 N*. Gores dinding tabung dengan batang kaca: tidak terbentuk endapan kristal.

Perubahan

Logam berat <371> [Catatan Gunakan tabung pembanding 50 ml untuk pembuatan *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Larutan pembanding*.]

Larutan baku Pipet 1 ml *Larutan baku timbal*, tambahkan 11 ml air.

Larutan uji persediaan Buat larutan natrium sitrat anhidrat dengan kadar 88 mg per ml.

Larutan uji Gunakan 12 ml Larutan uji persediaan.

Larutan pembanding Pipet 1 ml Larutan baku, tambahkan 11 ml Larutan uji persediaan.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada Prosedur dalam Uji batas logam berat <371>. Abaikan pengenceran hingga 50 ml.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat yang telah dikeringkan pada suhu 180° selama 18 jam, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml. Tambahkan 100 ml asam asetat glasial P, aduk sampai larut sempurna dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV, tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 8,602 mg $C_6H_5Na_3O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan persvaratan

Penandaan Pada etiket tertera bentuk anhidrat atau hidrat.

NATRIUM TIOSULFAT Sodium Thiosulfate

Perubahan

Dinatrium tiosulfat pentahidrat [10102-17-7]

Dinatrium tiosulfatanhidrat [7772-98-7]

$Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$

BM 248,18

$Na_2S_2O_3$

BM 158,11

Natrium tiosulfat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $Na_2S_2O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur besar, tidak berwarna atau serbuk hablur kasar. Mengkilap dalam udara lembab dan mekar dalam udara kering pada suhu lebih dari 33°. Larutan netral atau basa lemah terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Perubahan

Identifikasi

A. Pada larutan zat 100 mg per ml tambahkan beberapa tetes iodium LP: warna hilang.

B. Pada larutan zat 100 mg per ml menunjukkan reaksi Natrium cara A dan B, seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum < 291>.

Tambahan persvaratan

C. Pada larutan zat 100 mg per ml menunjukkan reaksi Tiosulfat seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum < 291>.

Air <1031> Metode III Antara 32,0% dan 37,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu

40° sampai 45° selama 16 jam, menggunakan lebih kurang 1,0 g zat yang ditimbang saksama.

Hilanakan persvaratan

Arsen <321> Metode I Tidak lebih dari 3 bpi; lakukan penetapan tanpa penambahan 20 ml asam sulfat 7 N, menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Campur 1,0 g zat dengan 10 ml air dalam labu generator arsin. Tambahkan 15 ml asam nitrat P dan 5 ml asam perklorat P, campur dan panaskan hati-hati hingga terbentuk asap asam perklorat. Dinginkan, bilas dinding labu dengan air, panaskan lagi hingga terbentuk asap. Dinginkan lagi, bilas dinding labu dan panaskan hingga terbentuk asap. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 52 ml dan tambahkan 3 ml asam klorida P.

Kalsium Larutkan 1 g zat dalam 20 ml air dan tambahkan beberapa ml amonium oksalat LP: tidak terbentuk kekeruhan.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpi; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 10 ml air, tambahkan perlahan-lahan 5 ml asam hidroklorida 3 N, uapkan di atas tangas uap hingga hampir kering dan panaskan residu pada suhu 150° selama 1 jam. Tambahkan 15 ml air pada residu, didihkan hati-hati selama 2 menit dan saring. Panaskan filtrat hingga mendidih, tambahkan air brom LP secukupnya hingga larutannya jernih dan terdapat sedikit kelebihan brom. Didihkan sampai kelebihan brom hilang, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 1 tetes fenoltalein LP dan netralkan dengan natrium hidroksida 1 N. Encerkan dengan air hingga 25 ml.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam 30 ml air. Atur pH antara 6,2 dan 6,7 menggunakan asam hidroklorida 3 N atau natrium hidroksida 3N. Titrasi dengan iodium 0,1 N LV, tambahkan 3 ml kanji LP pada saat mendekati titik akhir.

Tiap ml iodium 0,1 N setara dengan 15,81 mg $Na_2S_2O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI NATRIUM TIOSULFAT Sodium Thiosulfate Injection

Perubahan

Injeksi natrium tiosulfat adalah larutan steril natrium tiosulfat dalam Air untuk Injeksi bebas karbon dioksida. Mengandung natrium tiosulfat pentahidrat, $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus

hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Natrium Tiosulfat*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit Endotoksin FI per mg natrium tiosulfat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 9,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Perubahan

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 g natrium tiosulfat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, atur pH antara 6,2 dan 6,7 menggunakan *asam hidroklorida 3N* atau *natrium hidroksida 3N*. Encerkan dengan air hingga lebih kurang 20 ml dan titrasi dengan *iodum 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir.

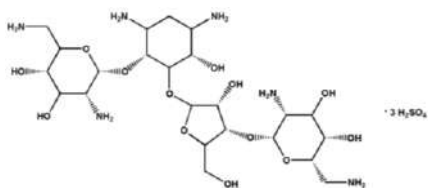
Tiap ml *iodum 0,1 N*
setara dengan 24,82 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal dari kaca Tipe I.

NEOMISIN SULFAT

Neomycin Sulfate

Perubahan



Neomisin Sulfat [1405-10-3]

Neomisin sulfat adalah garam sulfat dari neomisin, zat antibakteri yang dihasilkan oleh pertumbuhan *Streptomyces fradiae* Waksman (Familia *Streptomycetaceae*), atau campuran dari dua atau lebih bentuk garam. Mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 600 µg neomisin per mg, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk, putih sampai agak kuning atau padatan kering mirip es; tidak berbau atau praktis tidak berbau; higroskopis; larutannya memutar bidang polarisasi ke kanan.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform, dan dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Higroskopis. *Endotoksin BPFI*; [Perhatian Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

Identifikasi

A. Memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Prosedur untuk basitrasin, neomisin, dan polimiksin B* dalam *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

B. Larutkan lebih kurang 10 mg zat dalam 1 ml air, tambahkan 5 ml *asam sulfat 15 N* dan panaskan pada suhu 100° selama 100 menit. Biarkan dingin, tambahkan 10 ml *xilena P*, kocok selama 10 menit. Biarkan memisah dan enaptuangkan lapisan *xilena*. Pada lapisan *xilena* tambahkan 10 ml *p-bromoanilina LP*, kocok; terjadi warna merah muda terang setelah didiamkan.

C. Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B, dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 33 mg neomisin per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 8,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

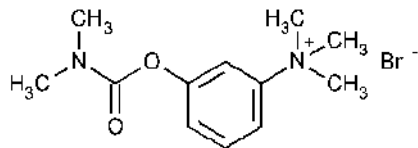
Perubahan

Syarat lain Jika pada etiket tertera neomisin sulfat steril, memenuhi syarat *Uji sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Neomisin untuk injeksi*. Jika pada etiket tertera neomisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Neomisin untuk injeksi*. Jika digunakan untuk sediaan non parenteral steril tidak perlu uji *Endotoksin bakteri*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

NEOSTIGMIN BROMIDA Neostigmine Bromide



(*m*-Hidroksifenil)trimetilamonium bromida dimetil karbamat [114-80-7]
 $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$ BM 303,20

Neostigmin bromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Pemerian Serbuk hablur putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Neostigmin Bromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Higroskopis.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Neostigmin Bromida BPFI*.

B. Larutan zat (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Bromida* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 171° dan 176°, disertai peruraian.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Sulfat Larutkan 250 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 1 ml *asam hidroklorida 3 N* dan 1 ml *barium klorida LP*; tidak segera terbentuk kekeruhan.

Perubahan

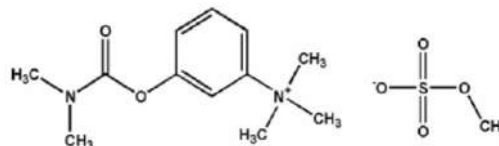
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam campuran 70 ml *asam asetat glasial P* dan 20 ml *raksa(II) asetat LP*, tambahkan 4 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna biru. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N* setara dengan 30,32 mg $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NEOSTIGMIN METILSULFAT Neostigmine Methylsulfate

Perubahan



(*m*-Hidroksifenil) trimetilamonium metil sulfat dimetilkarbamat [51-60-5]
 $C_{13}H_{22}N_2O_6S$ BM 334,39

Neostigmin metilsulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{13}H_{22}N_2O_6S$, dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Baku pembanding *Neostigmin Metilsulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. Higroskopis.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Neostigmin Metilsulfat BPFI*.

B. Masukkan lebih kurang 1 mg zat ke dalam cawan porselen kecil, tambahkan 2 ml air dan 0,5 ml larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5), uapkan di atas tangas uap hingga kering. Pindahkan residu ke dalam tabung reaksi kecil, panaskan segera di dalam tangas cairan yang sesuai sampai 250°, lanjutkan pemanasan pada suhu yang sama selama lebih kurang 30 detik. Dinginkan, larutkan residu dalam 0,5 ml air, dinginkan dalam air es dan tambahkan 1 ml *asam diazobenzenesulfonat LP*; terjadi warna merah ceri.

C. Campurkan lebih kurang 20 mg zat dengan 500 mg *natrium karbonat P* di dalam krus kecil dan panaskan campuran hingga melebur. Didihkan massa yang telah lebur dengan 10 ml air hingga hancur dan saring. Tambahkan ke dalam filtrat beberapa tetes *air brom LP*, panaskan hingga mendidih, asamkan dengan *asam hidroklorida P*, dan didihkan untuk menghilangkan kelebihan brom; larutan yang diperoleh menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 144° dan 149°; lakukan penetapan terhadap zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 300 mg zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 50) tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N* dan 1 ml *perak nitrat LP*: tidak segera terjadi opalesensi.

Ion Sulfat Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 50) tambahkan 1 ml *asam hidroklorida 3 N* dan 1 ml *barium klorida LP*: tidak segera terbentuk kekeruhan.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 500 ml, larutkan dalam 150 ml air, tambahkan 40 ml *natrium hidroksida 2,5 N*. Hubungkan labu dengan alat destilasi dengan kondensor yang bagian ujungnya tercelup dalam 25 ml larutan *asam borat P* (1 dalam 25), destilasi hingga diperoleh destilat lebih kurang 150 ml, tambahkan *ungu metil LP* ke dalam larutan dan titrasi dengan *asam sulfat 0,02 N LV*. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap ml asam sulfat 0,02 N
setara dengan 6,688 mg $C_{13}H_{22}N_2O_6S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI NEOSTIGMIN METILSULFAT

Neostigmine Methylsulfate Injection

Injeksi neostigmin metilsulfat adalah larutan steril neostigmin metilsulfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung neostigmin metilsulfat, $C_{13}H_{22}N_2O_6S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Neostigmin Metilsulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. Higroskopis.

Perubahan

Identifikasi Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 1 mg neostigmin metilsulfat ke dalam cawan porselen kecil. Jika perlu, uapkan hingga 2 ml, tambahkan 0,5 ml larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5), uapkan di atas tangas uap hingga kering. Pindahkan residu ke dalam tabung reaksi kecil, panaskan segera di dalam tangas air yang sesuai sampai 250°, lanjutkan pemanasan pada suhu yang sama selama lebih kurang 30 detik. Dinginkan, larutkan residu dalam 0,5 ml air, dinginkan dalam air es dan tambahkan 1 ml *asam diazobenzenesulfonat LP*: terjadi warna merah ceri.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Neostigmin Metilsulfat BPFI*, larutkan dalam air dan encerkan hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 2 ml neostigmin metilsulfat ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan uji* dan *Larutan baku* masing-masing ke dalam corong pisah 125 ml, tambahkan 15 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 25 mg *heksanitrodifenilamina P* dalam *metilena klorida P* hingga 250 ml, tanpa digerus atau dipanaskan. Kemudian tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 5 N*, kocok kuat selama 30 detik. Ekstraksi lapisan air 3 kali, tiap kali dengan 15 ml *metilena klorida P*, kumpulkan lapisan *metilena klorida* dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *metilena klorida P* sampai tanda. Segera ukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 420 nm, menggunakan *metilena klorida P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg neostigmin metilsulfat, $C_{13}H_{22}N_2O_6S$, per ml injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{Au}{As}\right) \times \left(\frac{C}{V}\right) \times 0,05$$

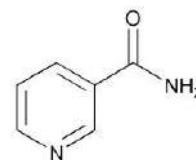
A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C adalah kadar *Neostigmin Metilsulfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml injeksi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, terlindung cahaya.

NIKOTINAMIDA

Niasinamida

Niacinamide



Piridina-3-karboksamida [98-92-0]

$C_6H_6N_2O$

BM 122,12

Nikotinamida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5%, $C_6H_6N_2O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa pahit. Larutan bersifat netral terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam gliserin.

Perubahan

Baku pembanding *Nikotinamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Niasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nikotinamida BPFI*; perbandingan A_{245}/A_{262} adalah antara 0,63 dan 0,67.

Hilangkan persyaratan

Identifikasi Didihkan 100 mg zat dengan 1 ml *natrium hidroksida 2 N*; terjadi bau amoniak.

Jarak lebur <1021> Antara 128° dan 131°.

Hilangkan persyaratan

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Hilangkan persyaratan

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-etanol mutlak P-air* (48:45:4).

Larutan 1 Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *etanol P* 50% hingga kadar 8%.

Larutan 2 Encerkan *Larutan 1* dengan *etanol P* 50% hingga kadar 0,020%.

Prosedur Totolkan secara terpisah 5 µl *Larutan 1* dan *Larutan 2* pada lempeng kromatografi silika gel *GF₂₅₄*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 200 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat P*; larutan berwarna tidak lebih intensif dari *Larutan padanan A*.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Perubahan

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

Fase gerak Buat larutan *natrium 1-heptana sulfonat 0,005 M-metanol P* (70:30), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nikotinamida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 3 ml air, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar 0,04 mg per ml.

Larutan baku niasin Buat dengan cara yang sama seperti *Larutan baku* menggunakan *Niasin BPFI* hingga kadar niasin sama dengan kadar nikotinamida pada *Larutan baku*.

Larutan uji Buat dengan cara yang sama seperti *Larutan baku*.

Larutan kesesuaian sistem Campur sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan baku niasin*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*; resolusi, *R*, antara puncak niasin dan nikotinamida tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nikotinamida, $C_6H_6N_2O$, dalam zat dengan rumus:

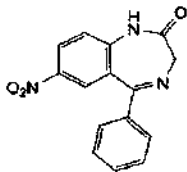
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NITRAZEPAM

Nitrazepam



7-Nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on [146-22-5]

C₁₅H₁₁N₃O₃

BM 281,3

Nitrazepam mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₁₅H₁₁N₃O₃, dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Pemerian Serbuk hablur, putih atau kuning.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding Nitrazepam BPFI; Klonazepam BPFI.

Perubahan

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Nitrazepam BPFI.

Hilangkan persyaratan

Identifikasi

A. Pengukuran dilakukan pada larutan segar, terlindung cahaya. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,0005% dalam larutan asam sulfat P 0,5% dalam metanol P pada panjang gelombang 230 nm sampai 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada 280 nm; serapan jenis pada panjang gelombang 280 nm adalah 890 sampai 950.

B. Larutan 20 mg zat dalam campuran 5 ml asam hidroklorida P dan 10 ml air. Dididihkan selama 5 menit, dinginkan dan tambahkan 2 ml larutan natrium nitrit P 0,1%. Biarkan selama 1 menit, tambahkan larutan asam sulfamat P 0,5%. Campur dan biarkan 1 menit, tambahkan 1 ml larutan N-(1-Naftil) etilendiamina dihidroklorida P 0,1%; terjadi warna merah.

C. Larutkan 10 mg zat dalam 1 ml metanol P, hangatkan jika perlu dan tambahkan 0,05 ml natrium hidroksida 2 N; terjadi warna kuning intensif.

Hilangkan persyaratan

Suhu lebur <1021> Metode I Antara 226° dan 230°.

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> Metode VI Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat

dan 2 ml Larutan baku timbal (10 bpj Pb) sebagai larutan baku.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam, menggunakan 1 g zat.

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

Hilangkan persyaratan

Senyawa sejenis Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>, terlindung cahaya; lakukan penetapan menggunakan larutan segar.

Larutan 1 Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam aseton P hingga kadar 2,0%.

Larutan 2 Encerkan Larutan 1 dengan aseton P hingga kadar 0,0020%.

Larutan pembanding I Timbang saksama sejumlah 2-amino-5-nitrobenzofenon BPFI, larutkan dalam aseton P hingga kadar 0,0020%.

Larutan pembanding II Timbang saksama sejumlah 3-amino-6-nitro-4-fenil-2-kuinolona BPFI, larutkan dalam aseton P hingga kadar 0,0020%.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µl Larutan 1, Larutan 2, Larutan pembanding I, dan Larutan pembanding II pada lempeng kromatografi silika gel GF 254. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak nitrometana P-etil asetat P (85:15), hingga merambat 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan amati dibawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak pada kromatogram Larutan 1 yang sesuai dengan 2-amino-5-nitrobenzofenon dan 3-amino-6-nitro-4-fenil-2 kuinolon, tidak lebih intensif dari bercak Larutan 2 dan Larutan pembanding I dan bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari Larutan 1 tidak lebih intensif dari bercak Larutan pembanding II.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Lakukan penetapan terlindung cahaya.]

Larutan A Buat larutan natrium dihidrogen fosfat P 7,8 g per liter, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P.

Larutan B Gunakan asetonitril P.

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

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P sampai tanda.

Larutan baku A Pipet 1 ml Larutan uji, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini,

masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama lebih kurang 2 mg *Klonazepam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Larutan uji* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom 40°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-3	65	35
3-10	65 → 50	35 → 50
10-20	50	50

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak dan lembah (*Hp/Hv*) tidak kurang dari 4,0; *Hp* adalah tinggi puncak klonazepam dari garis dasar dan *Hv* adalah tinggi di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak klonazepam dari puncak nitrazepam; waktu retensi relatif klonazepam terhadap nitrazepam (waktu retensi lebih kurang 9 menit) lebih kurang 1,1.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku A* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak: masing-masing cemaran lain tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku A* (0,1%); total cemaran tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,2%); abaikan respons puncak 0,5 kali respons puncak utama dari *Larutan baku A* (0,05%).

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Titration Bebas Air* <711>. Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 25 ml *anhidrat asetat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri.

Tiap ml asam perklorat 0,1 M
setara dengan 28,13 mg $C_{15}H_{11}N_3O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

Perubahan judul monografi

TABLET NORETILSTERON

Tablet Noretindron

Norethindrone Tablets

Tablet noretilsteron mengandung noretilsteron, $C_{20}H_{26}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Noretilsteron BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Campur sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg noretilsteron dengan 15 ml *heksana P*, aduk sesekali selama 15 menit. Sentrifus, enaptuankan dan buang larutan heksana. Ekstraksi residu 2 kali, tiap kali dengan 10 ml *heksana P*. Sentrifus, enaptuankan dan buang larutan heksana. Tambahkan 25 ml *kloroform P* pada residu, kocok selama 1 menit sampai 2 menit dan saring. Uapkan hingga lebih kurang 3 ml, tambahkan beberapa ml *heksana P* untuk mempercepat penghabluran dan uapkan filtrat hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Noretilsteron BPFI*.

Perubahan

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 500 ml *natrium lauril sulfat P* 0,09% dalam *asam hidroklorida 0,1 N* yang diawaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah noretilsteron, $C_{20}H_{26}O_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (2:3). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Noretilsteron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,07 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan **Media disolusi** hingga kadar lebih kurang *L*/500 mg per ml. *L* adalah jumlah noretilsteron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap

Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase noretilsteron, $C_{20}H_{26}O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak noretilsteron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar noretilsteron dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 500 ml; L adalah jumlah noretilsteron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{20}H_{26}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan “memenuhi Uji 2 Disolusi FI”.

Media disolusi: 500 ml natrium lauril sulfat P 0,09% dalam asam hidroklorida 0,1 N yang diawaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah noretilsteron, $C_{20}H_{26}O_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-dapar fosfat 0,02 M pH 6,0 (35:65). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Noretilsteron BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 0,028 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang $L/500$ mg per ml. L adalah jumlah noretilsteron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau sentrifus paling sedikit 10 ml alikot dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Gunakan salah satu sistem berikut:

Sistem kromatografi 1 Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

Sistem kromatografi 2 Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm atau 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada Uji 1 atau Uji 2 ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase noretilsteron, $C_{20}H_{26}O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak noretilsteron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar noretilsteron dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 500 ml; L adalah jumlah noretilsteron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{20}H_{26}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tambahan persyaratan

Disolusi

Uji 3

Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan “memenuhi Uji 3 Disolusi FI”.

Media disolusi: 500 ml natrium lauril sulfat P 0,5% dalam asam hidroklorida 0,1 N yang diawaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 20 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah noretilsteron, $C_{20}H_{26}O_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-air (50:50). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Noretilsteron BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 0,028 mg per ml. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang $L/500$ mg per ml. L adalah jumlah noretilsteron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau sentrifus alikot dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom

4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,3 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase noretilsteron, C₂₀H₂₆O₂, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak noretilsteron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar noretilsteron dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 500 ml; L adalah jumlah noretilsteron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), C₂₀H₂₆O₂, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Penetapan kadar

Larutan A Larutkan 1,0 g isoniazida P dalam 1000 ml metanol anhidrat P, tambahkan 1,3 ml asam hidroklorida P, campur.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Noretilsteron BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 14 µg per ml.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan*, tambahkan 2,0 ml *Larutan A*. Campur, tutup dan diamkan selama 30 menit.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 0,7 mg noretilsteron, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan metanol anhidrat P sampai tanda. Campur dan diamkan selama 10 menit sambil sesekali dikocok, saring. Gunakan filtrat.

Larutan uji Pipet 10 ml *Larutan uji persediaan*, tambahkan 2,0 ml *Larutan A*, campur, tutup, dan diamkan selama 30 menit.

Blangko larutan uji Pipet 10 *Larutan uji persediaan*, tambahkan 2,0 ml metanol P, campur.

Blangko larutan pereaksi Pipet 10 ml metanol P tambahkan 2,0 ml *Larutan A*, campur, tutup, dan diamkan selama 30 menit.

Prosedur Ukur serapan *Blangko larutan uji* menggunakan metanol P sebagai blangko, kemudian ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*

menggunakan *Blangko larutan pereaksi* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm. Hitung persentase noretilsteron, C₂₀H₂₆O₂, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\frac{(A_U - A_{UB})}{A_S} \times \frac{C_S}{C_U} \times 100$$

A_U , A_{UB} , dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji*, *Blangko larutan uji*, dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Noretilsteron BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar noretilsteron dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Tambahan persyaratan

Penandaan Jika tidak menggunakan *Uji Disolusi 1*, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

GARAM ORALIT

Oral Rehydration Salts

Perubahan

Garam oralit adalah campuran serbuk kering mengandung:

Natrium klorida (NaCl)	2,6 g
Trinatrium sitrat dihidrat (C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ ·2H ₂ O)	2,9 g
Kalium klorida (KCl)	1,5 g
Glukosa anhidrat (C ₆ H ₁₂ O ₆)	13,5 g

[Catatan Sebelum digunakan larutkan campuran dalam 1 liter air.]

Sebagai alternatif trinatrium sitrat dihidrat dapat diganti dengan natrium hidrogen karbonat, (NaHCO₃), 2,5 g per liter. Untuk alasan stabilitas disarankan mengemas natrium hidrogen karbonat dalam wadah terpisah. Glukosa anhidrat dapat diganti dengan glukosa monohidrat, (C₆H₁₂O₆·H₂O), 14,85 g per liter. Dapat mengandung zat tambahan dalam jumlah minimal, untuk memperbaiki karakteristik aliran serbuk dan atau rasa.

Garam oralit mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah ekuivalen natrium Na⁺, kalium K⁺, klorida Cl⁻, dan sitrat C₆H₅O₇³⁻ dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung glukosa anhidrat, C₆H₁₂O₆, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Hilangkan persyaratan

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau.

Perubahan

Identifikasi

A. Bila dipanaskan serbuk akan meleleh, awalnya berwarna kuning kemudian coklat, mengembang, dan hangus, menimbulkan bau gula terbakar.

B. Larutkan isi satu wadah dalam 250 ml air: menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Pada 5 ml Larutan *Uji identifikasi B*, tambahkan 4 tetes *natrium kobaltnitrit P 10%*: terbentuk endapan jingga kuning (kalium).

D. Pada 5 ml Larutan *Uji identifikasi B* menunjukkan reaksi *Klorida* cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

E. Pada 5 ml larutan *Uji identifikasi B* yang telah dinetralkan menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

F. Tambahkan beberapa tetes larutan *Uji identifikasi B* pada 5 ml *tembaga(II) tartrat alkali LP* panas: terbentuk banyak endapan merah (glukosa).

Hilangkan persyaratan

Identifikasi

Bila mengandung natrium bikarbonat, pada waktu melarut membentuk gelembung dan gas yang menunjukkan reaksi *Bikarbonat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Perubahan

Keseragaman sediaan Timbang saksama isi 20 kemasan yang dipilih secara acak, tentukan bobot rata-rata isi kemasan. Perbedaan bobot isi tiap kemasan terhadap bobot rata-rata: tidak lebih dari 2 kemasan individual lebih dari 5% dan tidak satupun kemasan lebih dari 10%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 50° hingga bobot tetap.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,8. Lakukan penetapan menggunakan larutan yang direkonstitusikan seperti tertera pada etiket.

Hilangkan persyaratan

Isi minimum <861> Dengan persyaratan sebagai berikut: Bobot bersih rata-rata isi dari 10 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket dan bobot bersih isi dari 10 wadah masing-masing tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari jumlah yang tertera pada etiket. Jika tidak lebih dari satu wadah yang bobot bersih isi kurang dari 95% tapi tidak kurang dari 90% atau lebih dari 105%, tetapi tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket, lakukan penetapan bobot bersih isi dari 20 wadah tambahan. Bobot bersih rata-rata dari 30 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket dan tidak lebih dari satu wadah yang bobot bersihnya kurang dari 95% tapi tidak kurang dari 90% atau lebih dari 105% tetapi tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Dalam melakukan penetapan kadar natrium dan kalium; klorida, bikarbonat, dan sitrat dihitung dari jumlah total natrium klorida, kalium klorida, natrium bikarbonat atau natrium sitrat yang tertera pada etiket setara

dengan jumlah ekivalen natrium Na^+ , kalium K^+ , klorida Cl^- , dan bikarbonat HCO_3^- [atau sitrat $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$]. [Lihat Tabel].

Komponen	mg ekivalen dari masing-masing gram komponen				
	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$
Natrium klorida	393,4	-	606,6	-	-
Kalium klorida	-	524,4	475,6	-	-
Natrium bikarbonat	273,6	-	-	726,4	-
Natrium sitrat anhidrat	267,2	-	-	-	732,8
Natrium sitrat dihidrat	234,5	-	-	-	643,0

Perubahan

Penetapan kadar [Catatan Lakukan semua penetapan kadar menggunakan 1 kemasan. Jika jumlah tidak mencukupi dapat digunakan kemasan lain dari betas yang sama untuk penetapan kadar sitrat dan glukosa.]

Larutan A Timbang saksama lebih kurang 8 g serbuk oralit, larutkan dan encerkan dengan air hingga 500 ml.

Perubahan

Penetapan kadar natrium

Larutan uji Pipet 3 ml *Larutan A*, encerkan dengan air hingga 500 ml.

Larutan baku Timbang 508,4 mg *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 130° hingga bobot tetap, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 ml (larutan mengandung 0,2 mg Na^+ per ml).

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* yang sesuai seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Gunakan panjang gelombang emisi dan absorpsi lebih kurang 589 nm. Tiap g natrium klorida dan trinitrat sitrat dihidrat setara dengan berturut-turut 0,3934 g dan 0,2345 g Na^+ .

Perubahan

Penetapan kadar kalium

Larutan uji Pipet 3 ml *Larutan A*, encerkan dengan air hingga 500 ml.

Larutan baku Timbang 190,6 mg *kalium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 130° hingga bobot tetap, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 ml (larutan mengandung 0,1 mg K^+ per ml).

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* yang sesuai seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan*

Cahaya <1191>. Gunakan panjang gelombang emisi dan absorpsi lebih kurang 767 nm. Tiap g kalium klorida setara dengan 0,5245 g K^+ .

Perubahan

Penetapan kadar klorida

Titiasi 20 ml *Larutan A* dengan *perak nitrat 0,1 N LV* menggunakan *kalium kromat P 10%* sebagai indikator.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl⁻.*

Tiap g natrium klorida dan kalium klorida berturut-turut setara dengan 0,6066 g dan 0,4756 g, Cl^- .

Perubahan

Penetapan kadar sitrat

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 2,8 g serbuk oralit, tambahkan 80 ml *asam asetat glasial P*, panaskan pada suhu 50°, dinginkan. Encerkan dengan *asam asetat glasial P* hingga 100 ml dan diamkan selama 10 menit.

Prosedur Lakukan *Titiasi bebas air* seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Pipet 20 ml beningan *Larutan uji*, tambahkan 0,25 ml *1-naftol-benzena LP*. Titiasi *Larutan uji* dengan *asam perklorat 0,1 N LV*.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 6,303 g $C_6H_5O_7^{3-}$.*

Tiap g natrium sitrat setara dengan 0,6430 g, $C_6H_5O_7^{3-}$.

Perubahan

Penetapan kadar glukosa

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 8,0 g serbuk oralit, larutkan dengan 40 ml air, tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida P 10%* dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Campur dan diamkan selama 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan rotasi optik dan hitung jumlah glukosa anhidrat, $C_6H_{12}O_6$, dalam g dengan mengalikan hasil pembacaan rotasi optik dalam derajat dengan 0,9477.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, kedap udara. Dianjurkan kemasan berlapis aluminium.

Penandaan Mencantumkan nama dan jumlah dalam g setiap komponen dalam wadah dosis satuan atau jumlah dalam g garam dalam wadah satuan ganda, serta berat bersih setiap wadah dan petunjuk untuk konstitusi. Sisa larutan tidak digunakan setelah 24 jam dari konstitusi. Pada etiket kemasan dosis tunggal, mencantumkan tidak dibuka sampai waktu digunakan.

INJEKSI PANKURONIUM BROMIDA

Pancuronium Bromide Injection

Perubahan

Injeksi pankuronium bromida adalah larutan steril yang mengandung pankuronium bromida, $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$, dalam *Air untuk Injeksi* tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung bahan pengatur tonisitas yang sesuai.

Perubahan

Baku pembanding *Pankuronium Bromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Higroskopis. *Senyawa Sejenis A Pankuronium Bromida BPFI*; *Senyawa Sejenis B Pankuronium Bromida BPFI*; *Senyawa Sejenis C Pankuronium Bromida BPFI*; *Vekuronium Bromida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Higroskopis.

Hilangkan persyaratan

Identifikasi

A. Pada sejumlah volume injeksi setara lebih kurang 5 mg pankuronium bromida, jika perlu encerkan dengan air hingga 10 ml, tambahkan 10 ml *1,2-dikloroetana P* dan 1 ml *jingga metil LP*. Kocok, sentrifus, biarkan lapisan memisah dan asamkan lapisan organik dengan *asam sulfat 1 M*: terjadi warna merah.

B. Menunjukkan reaksi *Bromida cara B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

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

pH <1071> 3,8 sampai 4,2.

Tambahan persyaratan

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 50 unit Endotoksin FI per mg pankuronium bromida.

Tambahan persyaratan

Bahan partikulat dalam injeksi <751> Memenuhi syarat untuk injeksi volume kecil.

Hilangkan persyaratan

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Lapisan atas campuran *n-butanol P-amonium klorida P 20%-piridina P-asam asetat glasial P* (60:48:40:12) yang dibuat dengan mengocok campuran.

Pelarut *Larutan natrium klorida P 0,9%*

Larutan baku 1 Timbang sejumlah *Dakuronium Bromida BPFI*, larutkan dengan *Pelarut* hingga kadar 0,010%.

Larutan baku 2 Timbang sejumlah *Pankuronium Bromida BPFI*, larutkan dengan *Pelarut* hingga kadar 0,0020%.

Larutan baku 3 Timbang sejumlah *Pankuronium Bromida BPFI*, larutkan dengan *Pelarut* hingga kadar 0,20%.

Larutan resolusi Campuran sejumlah volume sama *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 3*.

Larutan uji Sejumlah volume injeksi, jika perlu encerkan dengan *Pelarut*, hingga diperoleh pankuronium bromida 0,20%.

Prosedur Totolkan secara terpisah ke lima larutan masing-masing 5 µl pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm dengan jarak yang sama 2,5 cm. Masukkan segera lempeng ke dalam bejana kromatografi dengan tutup tidak diberi lemak, yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat sampai 1 cm sebelum tepi atas lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan panaskan pada suhu 120° selama 1 jam. Dinginkan sampai suhu ruang, semprot lempeng dengan *asam sulfat etanol LP* 10%, panaskan pada suhu 120° selama 1 jam. Bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak dakuronium bromida yang diperoleh dari *Larutan baku 1*. Bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh dari *Larutan baku 2*. Uji ini absah jika ada dua bercak utama yang berbeda nyata pada *Larutan resolusi*.

Tambahan persyaratan

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

Pengencer dan Larutan baku persediaan Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P-asam hidroklorida* 0,024 N (125:180:695). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Pankuronium Bromida BPFI*, *Senyawa sejenis A Pankuronium Bromida BPFI*, *Senyawa sejenis B Pankuronium Bromida BPFI*, *Senyawa sejenis C Pankuronium Bromida BPFI*, dan *Vekuronium Bromida BPFI*, masukkan masing-masing ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* sejumlah 2% dari volume labu. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sonikasi selama 3 menit. Larutan mengandung pankuronium bromida lebih kurang 1,0 mg per ml dan masing-masing senyawa sejenis A pankuronium bromida,

senyawa sejenis B pankuronium bromida, senyawa sejenis C pankuronium bromida, dan vekuronium bromida lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah zat, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan supresi Gunakan *tetrabutylamonium hidroksida* 0,15 N.

Supresor Gunakan membran supresor kationik 4 mm atau yang setara.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor “conductivity with suppression”, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35° dan detektor 40°. Laju alir lebih kurang 0,75 ml per menit. Laju alir supresor lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif tidak lebih dari 10,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B pankuronium dan senyawa sejenis A pankuronium tidak kurang dari 1,5 dan antara senyawa sejenis C pankuronium dan vekuronium tidak kurang dari 1,5. Waktu retensi relatif masing-masing senyawa sejenis tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B pankuronium	0,70	3,0
Senyawa sejenis A pankuronium	0,78	0,4
Senyawa sejenis F vekuronium	0,90	-
Pankuronium	1,0	-
Senyawa sejenis C pankuronium	1,47	2,0
Vekuronium	1,69	-
Masing-masing produk degradasi lain	-	0,2
Total produk degradasi	-	5,0

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam injeksi dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak pankuronium dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar Pankuronium bromida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; dan C_u adalah kadar pankuronium bromida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

Pengencer Gunakan asam hidroklorida 0,0024 N.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-metanol P-Pengencer (125:220:655). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Pankuronium Bromida BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan asetonitril P sejumlah 2% dari volume labu. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sonikasi selama 3 menit. Kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan supresi Gunakan tetrabutylamonium hidroksida 0,15 N.

Supresor Gunakan membran supresor kationik 4 mm atau yang setara.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor “conductivity with suppression”, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35° dan detektor 40°. Laju alir lebih kurang 0,75 ml per menit. Laju alir supresor lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 2 kali waktu retensi pankuronium, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase pankuronium bromida, $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$, dalam injeksi dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar Pankuronium Bromida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; dan C_u adalah kadar pankuronium bromida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

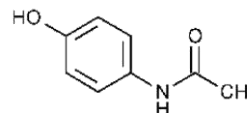
Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, tertutup rapat dan tidak tembus cahaya. Simpan dalam lemari pendingin pada suhu 2° sampai 8°, terlindung cahaya.

PARASETAMOL

Asetaminofen

Paracetamol



4'-Hidroksiasetanilida [103-90-2]

$C_8H_9NO_2$

BM 151,16

Perubahan

Parasetamol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_8H_9NO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa sedikit pahit.

Kelarutan Larut dalam air mendidih dan dalam natrium hidroksida 1 N; mudah larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Parasetamol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *4-Aminofenol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Parasetamol BPFI*. *Senyawa Sejenis C Parasetamol BPFI*. *Senyawa Sejenis D Parasetamol BPFI*. *Senyawa Sejenis J Parasetamol BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Hilangkan persyaratan

C. Memenuhi uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>, gunakan larutan 1 mg per ml dalam metanol P dan fase gerak metilena klorida P-metanol P (4:1).

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 168° dan 172°.

Hilangkan persyaratan

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Tambahan persyaratan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Hilangkan persyaratan

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Kocok 1,0 g zat dengan 25 ml air, saring, tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N* dan 1 ml *perak nitrat LP*; larutan menunjukkan kandungan klorida tidak lebih dari larutan 0,20 ml *asam hidroklorida 0,020 N*.

Hilangkan persyaratan

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut: Kocok 1,0 g zat dengan 25 ml air, saring, tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N* dan 2 ml *barium klorida LP*; kekeruhan yang terjadi tidak lebih dari 0,20 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Hilangkan persyaratan

Sulfida Masukkan lebih kurang 2,5 g zat ke dalam gelas piala 50 ml, tambahkan 5 ml *etanol P*, dan 1 ml *asam hidroklorida 3 N*. Basakan sepotong kertas *timbal(II) asetat P* dengan air dan letakkan pada bagian bawah kaca arloji. Tutup gelas piala dengan kaca arloji sedemikian hingga *kertas timbal(II) asetat P* dekat dengan bagian gelas piala untuk menuang. Panaskan pada lempeng pemanas sampai hampir mendidih: tidak terjadi warna atau bercak pada kertas.

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

Hilangkan persyaratan

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*; warna larutan tidak lebih tua dari *Larutan padanan A* seperti tertera pada *Warna dan akromisitas* <1291>.

Perubahan

4-Aminofenol bebas Tidak lebih dari 0,005%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Larutan B*, *Fase gerak*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 4-Aminofenol BPFI, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,25 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. [*Catatan Waku retensi*

relatif 4-aminofenol dan parasetamol berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase 4-aminofenol dalam zat dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak 4-aminofenol dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar 4-Aminofenol BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar parasetamol dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hilangkan persyaratan

p-Kloroasetanilida Tidak lebih dari 10 bpj. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Lapis Tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *heksana P-aseton P* (75:25).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *p-kloroasetanilida P*, larutkan dalam *eter P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 1,0 g zat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 15 ml bersumbat kaca, tambahkan 5,0 ml *eter P*, kocok selama 30 menit dan sentrifus dengan kecepatan 1000 rpm selama 15 menit atau sampai diperoleh pemisahan sempurna.

Prosedur Totolkan secara terpisah 200 µl *Larutan uji* (5×40 µl) hingga diameter totolan tidak lebih dari 10 mm dan 40 µl *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* tanpa penjenhuan, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan di udara, amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Pada harga R_f yang sesuai dengan bercak utama *Larutan baku* ukuran dan intensitas bercak *Larutan uji*, tidak lebih besar dari bercak utama *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A Buat campuran *metanol P-air-asam asetat glasial P* (50:950:1).

Larutan B Buat campuran *metanol P-air- asam asetat glasial P* (500:500:1).

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Parasetamol BPFI* dan *Senyawa Sejenis J*

Parasetamol BPFI, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut 1,25 µg per ml dan 0,25 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Parasetamol BPFI*, *Senyawa Sejenis B Parasetamol BPFI*, dan *Senyawa Sejenis C Parasetamol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 20 µg per ml, 80 µg per ml, dan 80 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	82	18
8	82	18
53	0	100
58	0	100
59	82	18
73	82	18

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara puncak parasetamol dan senyawa sejenis B parasetamol tidak kurang dari 2,0, antara puncak senyawa sejenis B parasetamol dan senyawa sejenis C parasetamol tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak senyawa sejenis D parasetamol tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang senyawa sejenis D parasetamol tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis J parasetamol dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis J parasetamol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis J Parasetamol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar parasetamol dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis B,

C, dan D parasetamol dan cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis D parasetamol dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis D Parasetamol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar parasetamol dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Parasetamol	0,43	-	-
Senyawa sejenis B parasetamol	0,67	1,2	0,05
Senyawa sejenis C parasetamol	0,71	0,38	0,05
Senyawa sejenis D parasetamol	1,0	1,0	0,05
Senyawa sejenis J parasetamol	1,73	-	0,001
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,05
Total Cemaran	-	-	0,1

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan mengandung kalium fosfat monobasa anhidrat P 1,7 g per liter dan natrium fosfat dibasa anhidrat P 1,8 g per liter.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Parasetamol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. [Catatan Gunakan peralatan gelas aktinik rendah untuk *Larutan uji*.]

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Pertahankan

suhu kolom pada 35°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	99	1
3,0	99	1
7,0	19	81
7,1	99	1
10,0	99	1

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase parasetamol, C₈H₉NO₂, dalam zat dengan rumus:

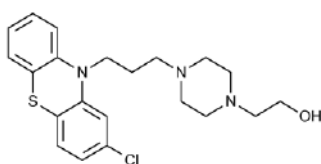
$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Parasetamol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar parasetamol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang, terlindung dari kelembaban dan panas.

PERFENAZIN

Perphenazine



4-[3-(2-Klorofenotiazin-10-il)propil]-1-piperazinolanol [58-39-9]
C₂₁H₂₆ClN₃OS

BM 403,97

Perfenazin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102%, C₂₁H₂₆ClN₃OS, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk, putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; larut dalam aseton.

Perubahan

Baku pembanding *Perfenazin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Perfenazin Sulfoksida BPFI*. *Senyawa Sejenis B Perfenazin BPFI*.

Hilangkan persyaratan

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 500 mg zat dalam 25 ml *metanol P*; larutan jernih dan warna tidak lebih dari kuning muda. [Catatan Selama pengujian lindungi zat uji, baku pembanding, dan larutan yang mengandung perfenazin dengan cara melakukan pengujian tanpa ditunda, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Perubahan

Identifikasi

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

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Enceran larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Cemaran organik*.

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 94° dan 100°.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Hilangkan persyaratan

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut campuran aseton *P*-*metanol P* (3:1).

Larutan baku Larutan *Perfenazin Sulfoksida BPFI* dalam pelarut campuran aseton *P*-*metanol P* (3:1), kecuali larutan dengan kadar 0,01 mg per ml diganti dengan larutan kadar 0,02 mg per ml.

Fase gerak Buat campuran aseton *P*-*amonium hidroksida P* (95:5).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan *Larutan* dibuat segar dan lindungi dari cahaya.]

Larutan A Buat campuran *asetonitril P* dan larutan *natrium fosfat monobasa dihidrat P* 7 gram per liter (35:65).

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

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

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan mengandung *Perfenazin BPFI*, *Perfenazin Sulfoksida BPFI*, dan *Senyawa Sejenis B Perfenazin BPFI* dalam *Larutan A* hingga kadar berturut-turut 2 mg per ml; 0,002 mg per ml; dan 0,002 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Perfenazin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Enceran larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1,3 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
5	100	0
10	80	20
33	30	70
48	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *perfenazin* dan *senyawa sejenis B perfenazin* tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur [Catatan *Enceran larutan uji* digunakan untuk *Uji Identifikasi B*] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak *perfenazin* dari *Larutan baku*; C_s adalah

kadar *Perfenazin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar *perfenazin* dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
<i>Perfenazin sulfoksida</i>	0,3	1,6	0,2
<i>Senyawa sejenis B perfenazin</i>	0,8	1,0	0,5
<i>Perfenazin</i>	1,0	-	-
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	1,0

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam 25 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Titik akhir ditentukan secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

$$\left[\frac{(V - B) \times N \times F}{W} \right] \times 100$$

V adalah volume titran yang digunakan untuk *Larutan uji*; B adalah volume titran yang digunakan untuk blangko; N adalah normalitas titran dalam meq per ml; F adalah kesetaraan bobot *perfenazin* (202,0 meq per ml); W adalah bobot zat dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PILOKARPIN HIDROKLORIDA Pilocarpine Hydrochloride

Pilokarpin monohidroklorida [54-71-7]

$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$

BM 244,72

Perubahan

Pilokarpin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur tidak berwarna, agak transparan, tidak berbau; rasa agak pahit; higroskopis dan dipengaruhi oleh cahaya, bereaksi asam terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding *Pilokarpin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembaban, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

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

B. Larutan 50 mg per ml zat menunjukkan reaksi Klorida seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 199° dan 205°, rentang antara awal yang setara dan akhir peleburan tidak lebih dari 3°.

Rotasi jenis <1081> Antara +88,5° dan +91,5°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Zat mudah terarangkan <411> Larutan 50 mg per ml dalam *asam sulfat P*: warna larutan tidak lebih gelap dari *Larutan padanan B*.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik

Uji 1 Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*

Larutan sensitivitas Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak isopilokarpin dan pilokarpin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “signal to noise” puncak pilokarpin tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 5 kali waktu retensi pilokarpin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak pilokarpin dari *Larutan baku*; *C_s* adalah kadar *Pilokarpin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar pilokarpin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Isopilokarpin	0,94	1,0
Pilokarpin	1,00	-
Asam pilokarpat	1,15	0,5
Asam isopilokarpat	1,19	0,1
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	1,0

Abaikan cemaran kurang dari 0,05%.

Uji 2 Alkaloid lain Larutan zat 10 mg per ml dalam air, larutan dibagi dua. Tambahkan beberapa tetes *amonium hidroksida 6 N* pada bagian pertama dan tambahkan beberapa tetes *kalium bikromat LP* pada bagian kedua: tidak terjadi kekeruhan pada kedua larutan.

Hilangkan persyaratan

Cemaran umum <481> Tidak lebih dari 1%.

Larutan uji Gunakan pelarut etanol mutlak *P*.

Larutan baku Gunakan pelarut etanol mutlak *P*.

Fase gerak Buat campuran *heksana P-etanol mutlak P-amonium hidroksida P* (70:30:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 17.

Perubahan

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

Dapar Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* 4,4 g per liter, atur pH hingga 6,5±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (2:35:63).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pilokarpin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air

hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Jika perlu sonikasi.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Pilokarpin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan air sejumlah 10% dari volume labu. Jika perlu sonikasi. Tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N* sejumlah 10% dari volume labu dan tambahkan segera *asam hidroklorida 0,1 N* sejumlah volume sama dan campur. Encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Kadar awal *Pilokarpin Hidroklorida BPFI* adalah 0,5 mg per ml. *Isopilokarpin terbentuk dalam penyiapan Larutan kesesuaian sistem.*]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Jika perlu sonikasi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *isopilokarpin* dan *pilokarpin* tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase *pilokarpin hidroklorida*, $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$, dalam zat dengan rumus:

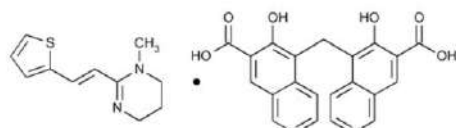
$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Pilokarpin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar *pilokarpin hidroklorida* dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan dalam suhu ruang.

PIRANTEL PAMOAT Pirantel Pamoate



(*E*)-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-[2-(2-tienil)vinil]
pirimidina 4,4'-metilenbis[3-hidroksi-2-naftoat]
(1:1) [22204-24-6]
 $C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_{23}H_{16}O_6$ BM 594,68

Pirantel pamoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{34}H_{30}N_2O_6S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Padatan berwarna kuning hingga cokelat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam metanol; larut dalam dimetilsulfoksida; sukar larut dalam dimetilformamida.

Perubahan

Baku pembanding *Pirantel Pamoat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Asam Pamoat BPFI*; Keringkan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Pirantel BPFI*.

Perubahan Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 16 µg per ml dalam *metanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Pirantel Pamoat BPFI*.

C. Waktu retensi puncak utama *pirantel basa* dan *asam pamoat* pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan penetapan menggunakan 1,33 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Besi <331> Tidak lebih dari 75 bpj; lakukan penetapan menggunakan sisa dari uji *Sisa pemijaran*, tambahkan campuran *asam hidroklorida P-asam nitrat P* (3:2) dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan sisa dalam 2 ml *asam hidroklorida P* dengan pemanasan hati-hati. Tambahkan 18 ml *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air hingga 50 ml. Encerkan 5,0 ml larutan dengan air hingga 47 ml.

Hilangkan persyaratan

Senyawa sejenis

A. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi kertas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran etil asetat P-butanol P-air (10:1:1).

Dapar glisina-natrium klorida-asam hidroklorida Campur 3 bagian volume larutan yang mengandung *glisina P* dan *natrium klorida P* masing-masing 0,3 M dengan 7 bagian *asam hidroklorida 0,3 N*.

Penjerap Kertas saring Whatman nomor 1 atau yang sejenis 18 cm x 56 cm diimpregnasikan dengan larutan segar yang dibuat dengan mencampur 7 bagian *aseton P* dan 3 bagian *Dapar glisina-natrium klorida-asam hidroklorida*. Tekan merata kertas yang sudah diimpregnasi diantara pengering putih tidak berfluoresensi untuk menghilangkan kelebihan pelarut.

Pelarut Campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (50:50:5).

Larutan 1 Larutan zat dengan kadar pirantel 20 mg per ml dalam *Pelarut*.

Larutan 2 Larutan zat dengan kadar pirantel 0,2 mg per ml dalam *Pelarut*.

Larutan 3 Larutan *Pirantel Pamoat BPFI* dengan kadar pirantel 20 mg per ml dalam *Pelarut*.

Larutan 4 Larutan *Pirantel Pamoat BPFI* dengan kadar pirantel 0,2 mg per ml dalam *Pelarut*.

Prosedur Totolkan masing-masing 20 µl keempat larutan pada kertas kromatografi. Masukkan kertas ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan kembangkan secara menurun seperti tertera pada *Kromatografi* <931> selama 16 jam sampai 20 jam. Angkat kertas, keringkan di udara selama 10 menit, masukkan ke dalam lemari pengering dengan udara mengalir dan keringkan pada suhu 60° selama 30 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan 3* dan tidak ada bercak lain pada kromatogram *Larutan 1* selain bercak utama yang lebih besar dan intensif dari bercak utama *Larutan 2*.

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

Fase gerak Campuran etil asetat P-metanol P-dietilamina P (200:50:15).

Pelarut Campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (50:50:5).

Larutan 1 Larutan zat dengan kadar pirantel 20 mg per ml dalam *Pelarut*.

Larutan 2 Larutan zat dengan kadar pirantel 0,2 mg per ml dalam *Pelarut*.

Larutan 3 Larutan *Pirantel Pamoat BPFI* dengan kadar pirantel 20 mg per ml dalam *Pelarut*.

Larutan 4 Larutan *Pirantel Pamoat BPFI* dengan kadar pirantel 0,2 mg per ml dalam *Pelarut*.

Prosedur Totolkan masing-masing 100 µl keempat larutan pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm.

Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat sampai 2 cm dari batas atas lempeng. Angkat lempeng dan biarkan kering di

udara selama 10 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan 3* dan tidak ada bercak lain pada kromatogram *Larutan 1* selain bercak utama yang lebih besar dan intensif dari bercak utama *Larutan 2*.

Perubahan

Asam pamoat Antara 63,4% dan 67,3%, dihitung terhadap zat kering.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Pamoat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 52 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase asam pamoat, $C_{23}H_{16}O_6$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam pamoat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Pamoat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar pirantel pamoat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Tambahan persyaratan

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

Pengencer Buat campuran *asam asetat glasial P-dietilamina P*- air (5:2:5).

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* dan *Pengencer* (92,8:7,2). Saring dan awaudarkan. [Catatan Siapkan larutan segera sebelum digunakan dan lindungi dari cahaya pada setiap tahapan.]

Larutan baku persediaan Timbang sejumlah *Pirantel pamoat BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* sebanyak 7% dari volume total, encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per ml

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku* persediaan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis A Pirantel BPFI* larutkan dalam *Larutan baku persediaan* sebanyak 5% volume akhir. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar senyawa sejenis A pirantel 0,2 mg per ml dan pirantel pamoat 40 µg per ml. Pipet sejumlah larutan ini dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar senyawa sejenis A

pirantel lebih kurang 4 µg per ml dan pirantel pamoat 0,8 µg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Penqencer* sebanyak 7% dari volume total, encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak pirantel dan senyawa sejenis A pirantel tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan puncak pirantel tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif puncak pirantel pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 4 kali waktu retensi pirantel dan ukur respons puncak. [Catatan Abaikan respons puncak pada *Larutan uji* kurang dari 0,1 respons puncak utama *Larutan baku*.] Hitung persentase senyawa sejenis A pirantel dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A pirantel dalam *Larutan uji* dan *Larutan kesesuaian sistem*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Pirantel BPFI* dalam µg per ml *Larutan kesesuaian sistem*; C_U adalah kadar pirantel pamoat dalam µg per ml *Larutan Uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase Cemarannya atau cemarannya lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak cemarannya B atau cemarannya lainnya dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak pirantel dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Pirantel Pamoat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar pirantel pamoat dalam µg per ml *Larutan Uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemarannya tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel			
Cemarannya	Waktu retensi relatif	F	Batas (%)
Asam Pamoat	0,5	-	-
Pirantel (E-isomer)	1,0	-	-
Senyawa sejenis A Pirantel	1,3	-	0,5
Cemarannya B	1,8	2,5	0,2
Cemarannya lain	-	1,0	0,1

Total cemarannya lain	-	-	0,3
Total cemarannya	-	-	1,0

Perubahan

Penetapan kadar [Catatan Gunakan peralatan gelas aktinik rendah dalam penyiapan larutan pirantel pamoat, jika tidak lindungi larutan dari cahaya terang berlebih yang tidak perlu. Lakukan penetapan tanpa penundaan.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam asetat glisial P-dietilamina P-air* (92,8:3:1,2:3), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>* [Catatan Penambahan jumlah *asetonitril P* pada Fase gerak dapat meningkatkan waktu retensi. Penambahan jumlah asam asetat P, dietilamina P, dan air pada Fase gerak dapat menurunkan waktu retensi. Jika Fase gerak perlu penyesuaian, pertahankan perbandingan antara asam asetat P-dietilamina P-air (1:0,4:1).]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pirantel Pamoat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak pirantel dan asam pamoat tidak kurang dari 10,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis puncak pirantel; faktor ikutan puncak pirantel tidak lebih dari 1,3; dan simpangan baku relatif puncak pirantel pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

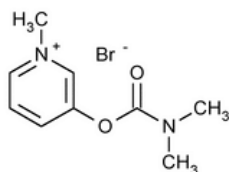
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram yang diperoleh pada tenggang waktu tidak kurang dari 2,5 kali waktu retensi pirantel dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif asam pamoat dan pirantel berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung persentase pirantel pamoat, $C_{34}H_{30}N_2O_6S$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak pirantel dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Pirantel Pamoat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar pirantel pamoat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

PIRIDOSTIGMIN BROMIDA Pyridostigmine Bromide



3-Hidroksi-1-metilpiridinium bromida
dimetil karbamat [101-26-8]

$C_9H_{13}BrN_2O_2$

BM 261,12

Piridostigmin Bromida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_9H_{13}BrN_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga praktis putih; bau khas enak; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam heksana; praktis tidak larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding *Piridostigmin Bromida BPFI*; lakukan pengeringan dalam desikator hampa udara di atas fosfor pentoksida P pada suhu 100° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Setelah dibuka simpan dalam desikator, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piridostigmin Bromida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 35 µg per ml dalam asam hidroklorida 0,1 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Piridostigmin Bromida BPFI*; serapan jenis masing-masing, dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Masukkan lebih kurang 100 mg zat ke dalam tabung reaksi, tambahkan 0,6 ml natrium hidroksida 1 N: terjadi warna jingga. Panaskan: warna berubah menjadi kuning dan uap larutan membirukan kertas lakmus merah P.

D. Larutan zat (1 dalam 50) menunjukkan reaksi Bromida cara A dan B seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 154° dan 157°; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam desikator hampa udara, di atas fosfor pentoksida P pada suhu 100° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Penjerap Lempeng selulosa dengan indikator fluoresen.

Larutan uji Gunakan metanol P.

Larutan baku Gunakan metanol P.

Fase gerak Buat campuran metanol P-air (1:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Hilangkan persyaratan

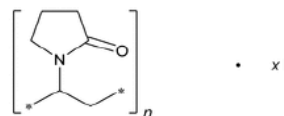
Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 850 mg zat, larutkan dalam 80 ml asam asetat glasial P. Tambahkan 25 ml raksa(II) asetat LP dan 2 tetes merah kuinaldin LP. Titrasasi dengan asam perklorat dioksan 0,1 N LV hingga tidak berwarna. Lakukan penetapan blangko, jika perlu lakukan koreksi.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 26,11 mg $C_9H_{13}BrN_2O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

POVIDON IODUM Povidone Iodine



Polimer 1-vinil-2-pirolidinon, bersenyawa dengan iodum [25655-41-8]
(C_6H_9NO)_n.xI

Povidon iodum adalah senyawa kompleks dari iodum dengan povidon. Mengandung tidak kurang dari 9,0% dan tidak lebih dari 12,0%, iodum (I), dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Pemerian Serbuk amorf, coklat kekuningan hingga coklat kemerahan; bau khas lemah. Larutan bereaksi asam terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform, dalam karbon tetraklorida, dalam eter, dalam heksana, dan dalam aseton.

Perubahan

Identifikasi

A. Tambahkan 1 tetes larutan zat 100 mg per ml pada campuran 1 ml kanji LP dan 9 ml air: terjadi warna biru tua.

B. Sebarkan 1 ml larutan zat 100 mg per ml di atas lempeng kaca 20 cm x 20 cm dan diamkan semalam di udara terbuka pada suhu ruang dengan kelembaban

rendah: terbentuk lapisan, kering, coklat dan mudah larut dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 8,0%; Lakukan penetapan menggunakan 5,0 g zat, keringkan pada suhu 105° hingga perbedaan antara dua kali penimbangan berturut-turut dalam jangka waktu 1 jam tidak lebih dari 5,0 mg.

Perubahan

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,025%; Lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

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

Perubahan

Kandungan nitrogen <581> Metode II Tidak kurang dari 9,5% dan tidak lebih dari 11,5%, dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Ion iodida Tidak lebih dari 6,6%, dihitung terhadap zat kering.

Penetapan iodium total Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 100 ml air dalam labu Erlenmeyer 250 ml. Tambahkan *natrium bisulfit LP* hingga warna iodium hilang. Tambahkan 25,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV* dan 10 ml *asam nitrat P*, campur. Titrasasi kelebihan perak nitrat dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV* menggunakan indikator *besi(III) ammonium sulfat LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 12,69 mg I.

Dari persentase iodium total yang dihitung terhadap zat kering, dikurangi persentase iodium dari *Penetapan kadar iodium* diperoleh persentase **ion iodida**.

Perubahan

Penetapan kadar iodium Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml dan tambahkan 200 ml air. Tutup gelas piala dan aduk dengan pengaduk mekanik pada suhu ruang selama tidak lebih dari 1 jam untuk melarutkan. Segera titrasasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* dan tambahkan 3 ml *kanji LP* saat mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko dan koreksi jika perlu.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 12,69 mg I

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET PRAZOSIN HIDROKLORIDA

Prazosin Hydrochloride Tablets

Tablet prazosin hidroklorida mengandung prazosin hidroklorida, setara dengan prazosin, $C_{19}H_{21}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tambahan persyaratan

Baku pembanding Prazosin BPFI. Prazosin Hidroklorida BPFI.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Prazosin BPFI. Residu diperoleh dengan cara: Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg prazosin, kocok dengan campuran 10 ml diklorometana P dan 10 ml kalium hidroksida 0,05 N, saring lapisan organik melalui kapas, uapkan hingga kering dan lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 15 mmHg pada suhu 60° selama 2 jam.

Perubahan

Keseragaman kandungan Untuk tablet mengandung prazosin kurang dari 2 mg atau 2% harus memenuhi syarat seperti tertera pada Tablet. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pelarut Campuran metanol P-asam asetat glasial P-air (96:2:2).

Fase gerak Buat larutan dietilamina P 0,01% dalam Pelarut. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Prazosin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pelarut hingga kadar 0,0022%.

Larutan uji Kocok satu tablet selama 1 jam dalam sejumlah Pelarut hingga kadar prazosin 0,002%, sentrifus dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 4 mm x 20 cm berisi bahan pengisi L3 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg prazosin, $C_{19}H_{21}N_5O_4$, dalam tablet.

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak Campuran etil asetat *P*-dietilamina *P* (95:5).

Penjerap Gunakan silika gel *GF₂₅₄*.

Pengencer Campuran kloroform *P*-dietilamina *P* (95:5).

Larutan 1 Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg prazosin dengan 2 ml *Pengencer*, sentrifus, saring beningan melalui penyaring politetrafluoroetilen (PTFE) dengan porositas 0,5 µm.

Larutan 2 Pipet 1 ml *Larutan 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan 3 Pipet 2 ml *Larutan 2*, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan 1*, *Larutan 2*, dan *Larutan 3* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Pada kromatogram *Larutan 1*, intensitas bercak sekunder tidak lebih besar dari bercak pada *Larutan 2*; dan tidak lebih dari dua bercak lain dengan intensitas lebih besar dari bercak *Larutan 3*.

Perubahan

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

Fase gerak, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada penetapan *Keseragaman kandungan*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg prazosin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan campuran *metanol P*-*asam asetat glasial P*-air (96:2:2) sampai tanda, kocok selama 30 menit, sentrifus dan gunakan beningan.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kandungan prazosin, $C_{19}H_{21}N_5O_4$, dalam tablet.

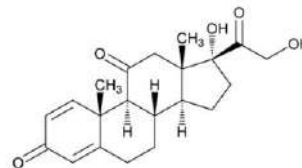
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

Tambahan persyaratan

Penandaan Pada etiket tertera kandungan zat aktif setara dengan prazosin.

PREDNISON

Prednisone



Perubahan

17,21-Dihidroksipregna-1,4-diena-3,11,20-trion [53-03-2]

$C_{21}H_{26}O_5$

BM 358,44

Prednison mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{21}H_{26}O_5$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau praktis putih, tidak berbau; melebur pada suhu 230° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam dioksan, dan dalam metanol.

Perubahan

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

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prednison BPFI*. Apabila terjadi perbedaan, larutkan zat uji dan baku pembanding masing-masing dalam *methanol P*, uapkan larutan tersebut sampai kering dan ulangi pengujian menggunakan sisa penguapan.

B. Larutkan lebih kurang 6 mg zat dalam 2 ml *asam sulfat P*, biarkan selama 5 menit; terjadi warna jingga. Tuangkan larutan ke dalam 10 ml air; terjadi perubahan warna mula-mula kuning kemudian perlahan-lahan menjadi hijau kebiruan.

Rotasi jenis <1081> Antara +167° dan +175°, lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per ml dalam *dioksan P*.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Perubahan

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

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

Fase gerak Buat campuran kloroform *P-metanol P* (98:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 1,25 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 6,0 mm x 4,0 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_T adalah jumlah semua respon puncak.

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran air-tetrahidrofuran *P* bebas peroksida-*metanol P* (688:250:62), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (1:1).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Prednison BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,2 mg per ml.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah asetanolida, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 110 µg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 20 µg per ml dan 11 µg per ml. Larutan dibuat segar.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,2 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 20 µg per ml dan 11 µg per ml. Larutan dibuat segar.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi asetanolida dan prednison berturut-turut adalah lebih kurang 6 menit dan 8 menit; resolusi, *R*, antara puncak prednison dan asetanolida tidak kurang dari 3; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase prednison, $C_{21}H_{26}O_5$, dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednison dan asetanolida *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Prednison BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar prednison dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

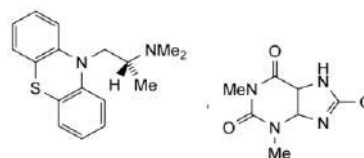
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Terlindung cahaya dan kelembaban, simpan pada suhu ruang terkendali.

Hilangkan persyaratan

Penandaan Pada etiket dicantumkan hidrat atau anhidrat.

PROMETAZIN TEOKLAT

Promethazine teoclate



Perubahan

Garam (*RS*)-dimetil(2-fenotiazin-10-ilpropil) amina dari 8-kloroteofilin [17693-51-5]

$C_{17}H_{20}N_2S.C_7H_7ClN_4O_2$

BM 499,0

Prometazin teoklat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{17}H_{20}N_2S.C_7H_7ClN_4O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; dan praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembeding *Prometazin BPFI*; *Isoprometazin BPFI*.

Identifikasi

A. Kocok 150 mg zat dengan 2,5 ml air, tambahkan 1 ml *amonia 5 N* dan ekstraksi dengan 30 ml *eter P*. Cuci ekstrak eter dengan 10 ml air, keringkan dengan *natrium sulfat anhidrat P* dan uapkan eter hingga kering. Larutkan residu dalam 1 ml *kloroform P*. Spektrum serapan inframerah larutan ini menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prometazin BPFI*.

C. Larutkan 5 mg zat dalam 2 ml *asam sulfat P*, biarkan selama 5 menit: terjadi warna merah.

D. Kocok 400 mg zat dengan 10 ml air, tambahkan 4 ml *amonia LP*, ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 30 ml *eter P* dan tambahkan 4 ml *asam hidroklorida P* ke dalam lapisan air. Saring endapan putih, cuci dengan air dan keringkan pada suhu 105°. Larutkan 10 mg endapan dalam 1 ml *asam hidroklorida P*, tambahkan 100 mg *kalium klorat P* dan uapkan hingga kering: terjadi endapan berwarna kemerahan dan berubah menjadi ungu dengan paparan uap *amonia LP*.

Hilangkan persyaratan

Identifikasi

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,0014% dalam *etanol mutlak P* yang mengandung 0,01% v/v *amonium hidroksida P*, pada panjang gelombang 230 nm–350 nm, menunjukkan maksimum pada 255 nm: serapan pada 255 nm lebih kurang 1,1.

E. Lebur 50 mg sisa pada uji D dengan 500 mg *natrium karbonat anhidrida P*, dididihkan dengan 5 ml air, asamkan dengan *asam nitrat P* (terhadap kertas lakmus) dan saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Klorida* cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Klorida Tidak lebih dari 350 bpj; lakukan penetapan menggunakan 300 mg zat, kocok dengan 30 ml air selama 2 menit dan saring. 15 ml filtrat memenuhi syarat *Uji Batas Klorida* <361>, menggunakan 2 ml *asam nitrat P* untuk mengganti 1 ml *asam nitrat 2 N*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan lebih kurang 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Perubahan

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada

Kromatografi <931>. [Catatan Larutan harus dibuat segar.]

Fase gerak Campuran *sikloheksana P*-aseton *P*-dietilamina *P* (85:10:5).

Penjerap Gunakan silika gel 60 F_{254} .

Pengencer Campuran *metanol P*-dietilamina *P* (95:5).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar 2,0%.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Isoprometazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,020%.

Larutan baku 2 Pipet 1 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 3 Pipet 1 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

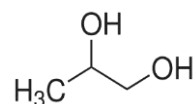
Prosedur Totolkan masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku 1, 2, 3* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga 12 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak dalam kromatogram *Larutan uji* yang sesuai dengan *isoprometazin*, tidak lebih intensif dari bercak kromatogram *Larutan baku 1* (1%); bercak sekunder lain tidak lebih intensif dari bercak kromatogram *Larutan baku 2* (0,5%); tidak lebih dari 3 bercak lebih intensif dari bercak kromatogram *Larutan baku 3* (0,2%). Abaikan bercak lain pada garis penotolan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Titrasasi Bebas Air* <711>. Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 200 ml *aseton P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan indikator 3 ml larutan jenuh *jingga metil P* dalam *aseton P*.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 49,90 mg $C_{17}H_{20}N_2S \cdot C_7H_7ClN_4O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

PROPILEN GLIKOL Propylene Glycol



1,2-Propandiol [57-55-6]
 $C_3H_8O_2$

BM 76,09

Propilen glikol mengandung tidak kurang dari 99,5%, $C_3H_8O_2$.

Pemerian Cairan kental, jernih, tidak berwarna; rasa khas; praktis tidak berbau; menyerap air pada udara lembab.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan aseton, dan dengan kloroform; larut dalam eter dan dalam beberapa minyak esensial; tidak dapat bercampur dengan minyak lemak.

Perubahan

Baku pembanding *Propilen Glikol BPFI*; Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Dietilen glikol BPFI*; Setelah ampul dibuka, buang sisa. *Etilen glikol BPFI*; Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam desikator.

Perubahan

Identifikasi [Catatan Memenuhi persyaratan Uji Identifikasi cara A, B dan C]

A. Spektrum serapan inframerah dari lapisan tipis menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propilen Glikol BPFI*.

Tambahan persyaratan

B. *Dietilen glikol dan Etilen glikol* Masing-masing tidak lebih dari 0,10%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Metanol P

Larutan baku Buat larutan baku *Propilen Glikol BPFI*, *Etilen Glikol BPFI*, *Dietilen Glikol BPFI* dan 2,2,2-trikloroetanol (baku internal) dalam *metanol P* dengan kadar berturut-turut 2,0 mg per ml; 0,050 mg per ml; 0,050 mg per ml; dan 0,10 mg per ml.

Larutan uji Buat larutan propilen glikol dan 2,2,2-trikloroetanol (baku internal) dalam *metanol P* dengan kadar berturut-turut 50 mg per ml dan 0,10 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m dilapisi fase diam G43 dengan ukuran partikel 3,0 µm dan “split liner” di deaktivasi dengan wol kaca. Suhu injektor dan detektor berturut-turut 220° dan 250°. Kolom dikondisikan pada suhu yang diprogram seperti berikut:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (°/menit)	Suhu akhir (°)	Waktu suhu akhir dipertahankan (menit)
100	-	100	4
100	50	120	10
120	50	220	6

Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 4,5 ml per menit dengan tipe injeksi “split flow” perbandingan lebih kurang 10:1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*,

rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif lihat *Tabel*. [Catatan Waktu retensi propilen glikol adalah 4 menit].

Tabel

Komponen	Waktu retensi relatif
Etilen glikol	0,8
Propilen glikol	1,0
Baku internal	1,7
Dietilen glikol	2,4

resolusi, R, antara puncak etilen glikol dan propilen glikol tidak kurang dari 5.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 1,0 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

C. Waktu retensi puncak propilen glikol pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Dietilen glikol dan etilen glikol*.

Bobot jenis <981> Antara 1,035 dan 1,037.

Perubahan

Keasaman Tambahkan 1 ml *fenolftalein LP* pada 50 ml air, tambahkan *natrium hidroksida 0,10 N* hingga terbentuk larutan berwarna merah muda yang menetap selama 30 detik. Tambahkan 10 ml zat yang diukur saksama, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV* hingga warna merah muda timbul kembali dan menetap selama 30 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,20 ml *natrium hidroksida 0,10 N*.

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 3,5 mg; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan 50 g zat dalam cawan dangkal 100 ml yang sudah ditara sampai memijar, biarkan terbakar tanpa pemanasan lebih lanjut dalam tempat bebas aliran udara. Dinginkan, basahkan residu dengan 0,5 ml *asam sulfat P* dan pijarkan hingga bobot tetap.

Klorida <361> Tidak lebih dari 70 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 ml zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih intensif dari 0,10 ml *asam hidroklorida 0,020 N*.

Perubahan

Sulfat <361> Tidak lebih dari 60 bpj; lakukan penetapan menggunakan 5,0 ml zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih intensif dari 0,30 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Hilangkan persyaratan

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan campuran 4,0 ml zat dengan air hingga 25 ml.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode IV Memenuhi syarat.

Perubahan

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

Larutan uji Gunakan zat

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor konduktivitas panas, dan kolom 4 mm x 1 m berisi bahan pengisi 5% G16 pada partikel penyangga S5. Pertahankan suhu injektor dan detektor berturut-turut 240° dan 250°. Kenaikan suhu kolom diatur rata-rata 5° per menit mulai dari 120° hingga 200°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Waktu retensi untuk propilen glikol lebih kurang 5,7 menit dan untuk ke 3 isomer dipropilen glikol, jika ada, berturut-turut lebih kurang 8,2 menit; 9,0 menit dan 10,2 menit.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase propilen glikol, C₃H₈O₂, dalam at dengan rumus:

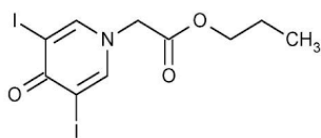
$$\left(\frac{r_U}{r_U + \sum r_i} \right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak propilen glikol dari *Larutan uji*; $\sum r_i$ adalah jumlah respons puncak masing-masing cemaran individual tidak termasuk udara dan air dari zat uji.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PROPILODON

Propyliodone



Propil 3,5-diiodo-4-okso-1(4H)-piridinasetat [587-61-1]

C₁₀H₁₁I₂NO₃

BM 447,01

Propyliodon mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₁₀H₁₁I₂NO₃, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau atau berbau lemah.

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

Identifikasi

A. Panaskan 100 mg zat dengan beberapa tetes *asam sulfat P*: terbentuk uap berwarna lembayung.

B. Refluks 1 g zat dengan 10 ml *natrium hidroksida 1 N* selama 30 menit, tambahkan 10 ml air, tambahkan *asam hidroklorida P* sampai bereaksi asam terhadap *kertas lakmus P*, terbentuk endapan asam 3,5-diiodo-4-okso-1(4H)-piridinasetat, cuci dengan air dan keringkan pada suhu 105°: suhu lebur lebih kurang 245°.

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dalam 40 ml *n-propanol P* panas yang telah dinetralkan terhadap *fenolftalein LP*, dinginkan, diamkan dalam tangas es selama 15 menit sambil sesekali dikocok. Saring, cuci residu dengan *n-propanol P* netral. Kumpulkan filtrat dan hasil cucian, tambahkan indikator *fenolftalein LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,050 N LV* sampai warna merah muda yang mantap selama 15 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,15 ml.

Jarak lebur <1021> Antara 187° dan 190°.

Iodium dan Iodida Tidak lebih dari 0,01%, I; lakukan penetapan sebagai berikut: kocok 2,4 g zat dengan 30 ml air selama 15 menit, saring. Pada 10 ml filtrat tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N*, 1 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 500), dan 2 ml *kloroform P*. Kocok dan sentrifus: warna ungu pada lapisan kloroform tidak lebih kuat dari warna campuran 6 ml air dan 4 ml larutan *kalium iodida P* (2,6 dalam 100.000) yang diperlakukan dengan cara yang sama.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, lakukan persiapan penetapan seperti tertera pada *Pembakaran dengan Labu Oksigen* <501> menggunakan campuran 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100) dan 1 ml larutan segar *natrium bisulfat P* (1 dalam 100) sebagai cairan penjerap. Jika pembakaran selesai, tambahkan beberapa ml air sekitar sumbat labu, longgarkan sumbat, kemudian bilas sumbat, pembawa zat uji dari platina dan dinding labu dengan lebih kurang 20 ml air, yang ditambahkan sedikit demi sedikit.

Tambahkan 1 ml larutan pengoksidasi yang dibuat dengan menambahkan 5 ml *brom P* pada 100 ml larutan *natrium asetat P* dalam *asam asetat glasial P* (1 dalam 10). Sumbat labu, kocok kuat selama 1 menit. Tambahkan 0,5 ml *asam format P*, kocok kuat selama 1 menit. Buka sumbat dan bilas sumbat, pembawa zat uji dari platina dan dinding labu dengan sejumlah kecil air. Alirkan gas *nitrogen P* ke dalam labu untuk menghilangkan oksigen dan sisa brom. Tambahkan 500 mg *kalsium iodida P*, goyang sampai larut, tambahkan 3 ml *asam sulfat 2 N*, goyang dan diamkan selama 2 menit. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,02 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* saat mendekati titik akhir.

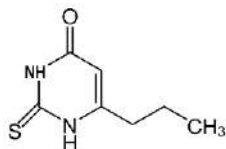
Tiap ml *natrium tiosulfat 0,02 N*
setara dengan 0,7450 mg $C_{10}H_{11}I_2NO_3$

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, penyimpanan masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

PROPILTIOURASIL Propylthiouracil

Perubahan



6-Propil- 2-tiourasil [51-52-5]

$C_7H_{10}N_2OS$

BM 170,23

Propiltiourasil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_7H_{10}N_2OS$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih; terasa seperti tepung jika disentuh; rasa pahit.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; agak sukar larut dalam etanol; larut dalam amonium hidroksida, dan dalam alkali hidroksida.

Perubahan

Baku pembanding *Propiltiourasil BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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

Jarak lebur <1021> Antara 218° dan 221°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

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

Perubahan

Cemaran umum <481> Memenuhi syarat.

Larutan uji Gunakan *metanol P*.

Larutan baku Gunakan *metanol P*.

Volume penotolan 10 µl.

Fase gerak Buat campuran *toluena P-etil asetat P-asam format P* (50:45:5) dalam bejana yang tidak dijenuhkan.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml dan tambahkan 30 ml air. Tambahkan 30 ml *natrium hidroksida 0,1 N LV* dari buret, panaskan hingga mendidih dan kocok hingga larut. Bilas labu Erlenmeyer dengan sejumlah air, tambahkan 50 ml *perak nitrat 0,1 N LV* sambil diaduk, dididihkan perlahan-lahan selama 7 menit, dinginkan hingga suhu ruang. Lanjutkan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* dan tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca kalomel.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 8,512 mg $C_7H_{10}N_2OS$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

PROTAMIN SULFAT Protamine Sulfate

Perubahan

Protamin Sulfat adalah campuran yang dimurnikan dari peptida yang dihasilkan dari sperma atau testis ikan salmon, yang mempunyai kekuatan menetralkan heparin. Tiap mg protamin sulfat dapat menetralkan tidak kurang dari 100 unit Heparin FI, dihitung terhadap zat kering. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Protamin Sulfat dihitung terhadap zat kering.

Perubahan

Baku pembanding *Heparin Natrium untuk Penetapan Kadar BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam lemari pembeku.

Higroskopis. Rekonstitusi seluruh isi ampul. *Protamin Sulfat BPFI*; simpan dalam lemari pembeku, rekonstitusi seluruh isi ampul.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

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

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

C. *Bioidentitas* Masing-masing mg protamin sulfat netral tidak kurang dari 100 unit *Heparin BPFI* dalam zat kering.

Larutan uji A Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan uji B Encerkan 2,0 ml *Larutan uji A*, dengan air sampai 3,0 ml.

Larutan uji C Encerkan 1,0 ml *Larutan uji A*, dengan air sampai 3,0 ml.

Titran Timbang saksama sejumlah *Heparin Natrium* untuk *Penetapan Kadar BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 80 unit-120 unit *Heparin FI* per ml.

Prosedur [Catatan *Titration* tiap *Larutan uji* duplo.] Masukkan sejumlah volume *Larutan uji* ke dalam sel kolorimeter yang sesuai dan atur untuk pengukuran pada panjang gelombang cahaya tampak yang sesuai. Tambahkan *Titran* dalam sejumlah volume kecil hingga loncatan serapan yang tajam. Catat volume *Titran* yang ditambahkan. Lakukan penetapan kadar triplo hingga diperoleh 18 penetapan. Hitung jumlah unit *Heparin FI* dalam volume *titran* yang ditambahkan pada titik akhir per mg protamin sulfat. Hitung unit *Heparin FI* yang dinetralkan per mg protamin sulfat dengan menggunakan rumus:

$$\left(\frac{V_T \times C_T}{V_S \times C_S} \right)$$

V_T adalah volume *titran* dalam ml yang ditambahkan; C_T adalah kadar *titran* dalam unit *Heparin FI* per ml; V_S adalah volume dalam ml *Larutan uji*; C_S adalah kadar protamin sulfat dalam mg per ml. Hitung potensi protamin sulfat sebagai rata-rata dari 18 penetapan. Hitung tiga simpangan baku untuk hasil yang diperoleh dengan tiap *Larutan uji*. Hitung tiga simpangan baku untuk hasil yang diperoleh dengan tiap tiga penetapan kadar. Penetapan kadar absah jika tiap-tiap simpangan baku dari enam simpangan baku tidak lebih dari 5% dari simpangan baku rata-rata.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Tambahan persyaratan

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 7,0 unit Endotoksin FI per mg.

Tambahan persyaratan

Uji batas besi <331> Tidak lebih dari 10 bpj.

Tambahan persyaratan

Metilmerkuri Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan prosedur yang telah divalidasi. [Catatan *Pengujian metilmerkuri* tidak diperlukan jika total merkuri kurang dari batas metilmerkuri.]

Perubahan

Sulfat <361> Tidak kurang dari 16% dan tidak lebih dari 22%, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, larutkan dalam 75 ml air, tambahkan 5 ml *asam hidroklorida 3 N*, panaskan hingga mendidih. Dalam keadaan mendidih tambahkan perlahan-lahan 10 ml *barium klorida LP*, tutup dan panaskan labu Erlenmeyer di atas tangas uap selama 1 jam. Saring, cuci endapan dengan beberapa bagian air panas, keringkan dan pijarkan hingga bobot tetap. Bobot barium sulfat dikalikan dengan 0,4117 menunjukkan bobot sulfat yang terdapat dalam protamin sulfat yang diuji.

Hilangkan persyaratan

Nitrogen Tidak kurang dari 22,5% dan tidak lebih dari 25,5%, N, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen* <581> *Metode II*.

Tambahan persyaratan

Spektrum serapan Lakukan penetapan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur serapan ultraviolet larutan zat 1% pada panjang gelombang antara 260 nm dan 280 nm, menggunakan air sebagai blangko. Perbedaan serapan antara larutan zat dan blangko tidak lebih dari 0,1.

Tambahan persyaratan

Residu pelarut Memenuhi syarat.

Tambahan persyaratan

Kemurnian kromatografi Tidak kurang dari 92%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Larutan B*, *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 100 µl) *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase kemurnian protamin sulfat dari empat puncak protamin peptida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U1} + r_{U2} + r_{U3} + r_{U4}}{r_T} \right) \times 100$$

r_{U1} adalah respons puncak protamin peptida 1 dari *Larutan uji*; r_{U2} adalah respons puncak protamin peptida 2 dari *Larutan uji*; r_{U3} adalah respons puncak protamin peptida 3 dari *Larutan uji*; r_{U4} adalah respons puncak protamin peptida 4 dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan *natrium fosfat 0,3 M*, atur pH hingga 1,8. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm dan awaudarkan sebelum digunakan.

Larutan B Campuran *Larutan A-asetonitril P (93,5:6,5)*.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Protamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 55°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram seperti pada tabel berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	85	15
15	55	45
25	55	45
30	85	15

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara protamin peptida 1 dan 2 tidak kurang dari 2,0. Waktu retensi kromatogram dari *Larutan baku* harus menunjukkan empat puncak utama (urutan elusi: protamin peptida 1, 2, 3, 4), waktu elusi protamin peptida 4 tidak kurang dari 15 menit. [Catatan Lihat kromatogram *baku* yang tersedia dengan *Protamin Sulfat BPFI*.]; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk jumlah area enam kromatogram terintegrasi dari *Larutan baku*, menggunakan integrasi vertikal ke bawah.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* (tidak kurang dari enam injeksi) dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 30 menit dan ukur semua respons puncak menggunakan skala penuh sebanding dengan ketinggian puncak terbesar dan menggunakan

integrasi vertikal ke bawah. Hitung persentase protamin sulfat, yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Protamin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar protamin sulfat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan bersegel. Simpan pada suhu ruang terkendali atau suhu antara 2° dan 8°.

INJEKSI PROTAMIN SULFAT Protamine Sulfate Injection

Perubahan

Injeksi Protamin Sulfat adalah larutan steril protamin sulfat isotonik. Tiap mg zat yang digunakan dalam pembuatan injeksi dapat menetralkan tidak kurang dari 100 unit Heparin FI, dihitung terhadap zat kering. Mengandung Protamin Sulfat tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Larutan tidak berwarna, dapat berbau pengawet.

Perubahan

Baku pembanding *Heparin Natrium untuk Penetapan Kadar BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam lemari pembeku. Higroskopis. Rekonstitusi seluruh isi ampul. *Protamin Sulfat BPFI*; simpan dalam lemari pembeku, rekonstitusi seluruh isi ampul. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Tambahan persyaratan Identifikasi

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

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Perubahan

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 7,0 Unit Endotoksin FI per mg.

Tambahan persyaratan

Bahan partikulat dalam injeksi <751> Memenuhi syarat untuk volume kecil injeksi.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan *natrium fosfat 0,3 M*, atur pH hingga 1,8. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, awaudarkan sebelum digunakan.

Larutan B Campuran *Larutan A-asetonitril P* (93,5:6,5).

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Protamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 55°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram seperti pada tabel berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	85	15
15	55	45
25	55	45
30	85	15

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara protamin peptida 1 dan 2 tidak kurang dari 2,0; waktu retensi kromatogram dari *Larutan baku* harus menunjukkan empat puncak utama (urutan elusi: protamin peptida 1, 2, 3, 4), waktu elusi protamin peptida 4 tidak kurang dari 15 menit. [Catatan Lihat kromatogram baku yang tersedia dengan *Protamin Sulfat BPFI*]; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk jumlah area enam kromatogram terintegrasi dari *Larutan baku*, menggunakan integrasi vertikal ke bawah.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* (tidak kurang dari enam injeksi) dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 30 menit dan ukur semua respons puncak, menggunakan skala penuh sebanding dengan ketinggian puncak terbesar dan menggunakan integrasi vertikal ke bawah. Hitung persentase protamin sulfat, dalam injeksi dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Protamin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar protamin sulfat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

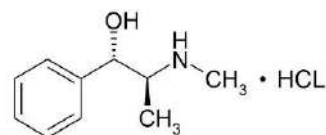
Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda sebaiknya dari kaca Tipe I. Simpan pada suhu ruang terkendali atau suhu antara 2° dan 8°.

Penandaan Pada etiket cantumkan perkiraan kapasitas netralisasi dalam Unit Heparin FI.

PSEUDOEFEDRIN HIDROKLORIDA

Pseudoephedrine Hydrochloride



Perubahan

(+)-*Pseudoefedrin hidroklorida* [345-78-8]

$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$

BM 201,69

Pseudoefedrin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur putih atau serbuk putih, serbuk halus putih atau hampir putih; bau khas lemah.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform.

Perubahan

Baku pembanding *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Efedrin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

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

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

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 182° dan 186°; rentang antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 2°.

Rotasi jenis <1081> Antara +61,0° dan +62,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per ml.

pH <1071> Antara 4,6 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Perubahan

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Gunakan kromatogram *Larutan uji*, hitung persentase setiap cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T} \right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_T adalah jumlah semua respons puncak dalam kromatogram.

Perubahan

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

Larutan trietilamina-asam fosfat Campur 5 ml trietilamina P dengan 1000 ml air. Atur pH hingga 6,8 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran *Larutan trietilamina-asam fosfat-metanol P* (90:10), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI* dan *Efedrin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml dan 0,002 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 206 nm dan kolom 3,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L11. Laju alir lebih kurang 0,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera

pada *Prosedur*: waktu retensi relatif efedrin dan pseudoefedrin berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak efedrin dan pseudoefedrin tidak kurang dari 2; faktor ikutan puncak pseudoefedrin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase pseudoefedrin hidroklorida, $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$, dalam zat dengan rumus:

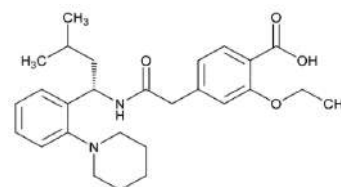
$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar pseudoefedrin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

REPAGLINIDA

Repaglinide



(+)-2-Etoksi- α -[[*(S)*- α -isobutil-*o*-piperidinobenzil] karbamoil]-*p*-asam toluat [135062-02-1].
 $C_{27}H_{36}N_2O_4$ BM 452,59

Perubahan

Repaglinida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Padatan putih sampai hampir putih, meleleh pada lebih kurang 132°-136°.

Kelarutan Larut dalam metanol.

Perubahan

Baku pembanding *Repaglinida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFI*. *Senyawa Sejenis B Repaglinida BPFI*. *Senyawa Sejenis C Repaglinida BPFI*. *Senyawa Sejenis E Repaglinida BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan kesesuaian sistem* seperti yang diperoleh pada *Kemurnian enansiomer*.

Hilangkan persyaratan

Rotasi jenis <1081> Antara +6,3° dan +7,3°; lakukan penetapan pada suhu 20°, menggunakan larutan 50 mg per ml dalam *metanol P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan pada suhu 600° ± 25°.

Logam berat <231> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* (3 dalam 1000). Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P*, saring dan awaudarakan.

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

Larutan identifikasi Timbang saksama sejumlah *Repaglinida BPFI*, *Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFI*, *Senyawa Sejenis B Repaglinida BPFI*, *Senyawa Sejenis C Repaglinida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar *repaglinida* lebih kurang 6 mg per ml dan masing-masing *senyawa sejenis* lebih kurang 60 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan uji*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm × 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	50	50
2	30	70
8	30	70
12	5	95
15	5	95

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan identifikasi*, *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak *repaglinida* dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *repaglinida* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Faktor respons relatif	Batas (%)
Asam 4-(Karboksimetil)-2-etoksibenzoat	0,15	1,4	0,1
Senyawa sejenis B repaglinida	0,31	1,7	0,1
Senyawa sejenis C repaglinida	0,96	1,0	0,1
Repaglinida	1,0	-	-
Senyawa sejenis A repaglinida	1,6	0,5	0,1
Repaglinida etil ester	1,9	1,3	0,1
Cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,5

Tambahan persyaratan

Kemurnian enansiomer Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Semua larutan yang mengandung *repaglinida* terlindung dari cahaya.]

Dapar Larutkan 1 g kalium fosfat monobasa P dalam 1 liter air. Atur pH hingga 4,7 dengan penambahan asam fosfat P atau natrium hidroksida 2 N.

Larutan A Gunakan Dapar.

Larutan B Gunakan asetonitril P.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Repaglinida BPFI dan Senyawa Sejenis E Repaglinida BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,0 mg per ml dan 0,02 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis E Repaglinida BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 2,0 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,0 mm × 10 cm berisi bahan pengisi L41 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
4	60	40
6	60	40

[Catatan Lakukan kesetimbangan setelah pemasangan kolom sebagai berikut: gunakan air, tingkatkan laju alir secara perlahan dari 0,2 ml per menit sampai 0,5 ml per menit. Pertahankan laju alir pada 0,5 ml per menit selama 5 menit. Kolom dicuci dengan air selama 1 jam dengan laju alir 1 ml per menit dan selama 1 jam dengan Fase gerak pada komposisi awal sebelum analisis pertama.]

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara repaglinida dan senyawa sejenis E repaglinida tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. [Catatan Waktu retensi relatif repaglinida dan senyawa sejenis E repaglinida berturut-turut 1,0 dan 1,5.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis E repaglinida dalam zat dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis E repaglinida dari Larutan uji dan

Larutan baku; C_s adalah kadar Senyawa Sejenis E Repaglinida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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

Dapar Buat larutan kalium fosfat monobasa P (1 dalam 1000) dan atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran metanol P-Dapar (80:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Repaglinida BPFI, larutkan dalam metanol P, encerkan dengan metanol P secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm × 12,5 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, dalam zat dengan rumus:

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

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku; C_s adalah kadar Repaglinida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

TABLET REPAGLINIDA Repaglinide Tablets

Tablet Repaglinida mengandung repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Repaglinida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Senyawa *Sejenis A Repaglinida BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran *toluena P-metilena klorida P-metanol P* (2:2:1)

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg repaglinida, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 10 ml campuran *metanol P-metilena klorida P* (1:1), kocok selama 15 menit dan sentrifus. Harga R_f dan warna bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Tambahan persyaratan

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

Perubahan

Disolusi <1231> Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Media disolusi: 900 ml *dapar pH 5,0* yang dibuat dengan mencampur 10,2 g *asam sitrat monohidrat P* dan 18,16 g *natrium fosfat dibasa dihidrat P* dengan 1000 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Dapar Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* (1,5 dalam 1000), atur pH hingga 2,3 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar-metanol P* (49:40:11). Saring dan awaudarkan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Repaglinida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 44 µg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml *metanol P*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Jika perlu encerkan lagi dengan *Media disolusi* sehingga kadar repaglinida sesuai dengan *Larutan uji*.

Larutan uji Alikot yang disaring dengan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluorometri pada panjang gelombang eksitasi 244 nm dan panjang gelombang emisi 348 nm dan kolom

4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,5 dan 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, yang terlarut dengan rumus :

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak repaglinida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Repaglinida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah repaglinida yang tertera pada etiket dalam mg per tablet; V adalah *Media disolusi*, 900 ml.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Hilangkan persyaratan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam menggunakan 2 g serbuk tablet yang ditimbang saksama.

Perubahan

Cemaran organik Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar pH 4,0, *Dapar pH 2,5*, *Pengencer*, *Fase gerak*, *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan uji* *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku 3 Pipet 2,5 ml *Larutan baku 2* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar larutan 0,2 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,0 mm x 6 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak repaglinida dan senyawa sejenis *A* repaglinida tidak kurang dari 7,0; faktor ikutan antara

0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 3*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 3* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak repaglinida *Larutan baku 3*; C_s adalah kadar Repaglinida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku 3* dan C_U adalah kadar repaglinida dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

Dapar pH 4,0 Buat larutan amonium fosfat monobasa P (2 dalam 1000) dan atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam fosfat P.

Dapar pH 2,5 Buat larutan amonium fosfat monobasa P (2 dalam 1000) dan atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Pengencer Campuran metanol P–Dapar pH 4,0 (7:3).

Fase gerak Buat campuran metanol P–Dapar pH 2,5 (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah Repaglinida BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 800 µg per ml.

Larutan baku 2 Pipet 5 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan uji Masukkan 8 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml. Aduk selama 20 menit dengan pengaduk magnetik, saring atau sentrifus sebagian larutan.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar 80 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1 ml *Larutan kesesuaian sistem persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku 1*, encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Diperoleh kadar Repaglinida BPFI dan Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFI, berturut-turut lebih kurang 80 µg per ml dan 1,6 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm atau dioda “array” dan kolom 4,0 mm x 6 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. [Catatan Gunakan detektor dioda “array” untuk Uji Identifikasi Cara B.] Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak senyawa sejenis A repaglinida dan repaglinida tidak kurang dari 7,0; faktor ikutan puncak repaglinida antara 0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, dalam tablet dengan rumus:

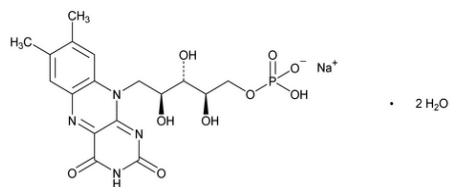
$$\left(\frac{r_U}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak repaglinida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 2*; C_s adalah kadar Repaglinida BPFI dalam µg per ml *Larutan baku 2* dan C_U adalah kadar repaglinida dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan judul monografi

RIBOFLAVIN 5'-NATRIUM FOSFAT Riboflavin 5'-Phosphate Sodium



Perubahan

Riboflavin 5'-(natrium hidrogen fosfat),dihidrat

Anhidrat [130-40-5]

$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P \cdot 2H_2O$

BM 514,36

$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$

BM 478,33

Riboflavin 5'-Natrium Fosfat mengandung tidak kurang dari 73,0% dan tidak lebih dari 79,0%, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur halus; kuning jingga; bau lemah; higroskopis; dalam keadaan kering tidak dipengaruhi cahaya, dalam larutan dipengaruhi cahaya terjadi peruraian cepat.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Perubahan

Baku pembanding *Riboflavin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida *P* pada suhu 100° selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Riboflavin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

A. Larutan 0,01 mg per ml zat dalam air dengan cahaya transmisi: larutan berwarna kuning pucat kehijauan dan pada panjang gelombang 366 nm: menunjukkan fluoresensi hijau kekuningan intensif, yang hilang setelah ditambah asam mineral atau alkali.

B. Pada 500 mg zat tambahkan 10 ml asam nitrat *P*, uapkan campuran di atas tangas air hingga kering, pijarkan sisa hingga karbon hilang. Larutkan residu dalam 5 ml air, saring; filtrat menunjukkan reaksi *Natrium* dan Fosfat seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +37,0° dan +42,0°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan dalam waktu 15 menit menggunakan larutan yang mengandung 15 mg per ml dalam asam hidroklorida 5 *N*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida *P* pada suhu 100° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 25,0%.

Fosfat bebas Tidak lebih dari 1% sebagai PO₄; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan asam molibdat Encerkan 25 ml larutan amonium molibdat *P* 70 mg per ml dengan air hingga 200 ml. Pada larutan ini tambahkan perlahan-lahan 25 ml asam sulfat 7,5 *N*, campur.

Larutan besi(II) sulfat Buat larutan segar besi(II) sulfat *P* 100 mg per ml dalam asam sulfat 0,15 *N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah kalium fosfat monobasa *P*, larutkan dan encerkan hingga kadar 44,0 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan hingga kadar 3 mg per ml.

Prosedur Pipet masing-masing 10,0 ml *Larutan baku*, *Larutan uji* dan air, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml yang berbeda, tambahkan 10,0 ml *Larutan asam molibdat* dan 5,0 ml *Larutan besi(II) sulfat* ke dalam tiap labu. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 700 nm: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Perubahan

Riboflavin bebas dan riboflavin difosfat [Catatan Selama penetapan terlindung dari cahaya dan gunakan peralatan kaca aktinik rendah.] Riboflavin bebas tidak lebih dari 6,0% dan Riboflavin difosfat tidak lebih dari 6,0% sebagai Riboflavin, dihitung terhadap zat kering. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol *P* dan kalium fosfat monobasa 0,054 *M* (15:85), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 60 mg *Riboflavin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan hati-hati dalam 1 ml asam hidroklorida *P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 9,6 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, Larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar 2 mg per ml. Pipet sejumlah larutan ini, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 160 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Riboflavin Fosfat BPFI* dalam air hingga kadar 2 mg per ml. Encerkan larutan ini dengan *Fase gerak* hingga kadar 160 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluorometer, yang diatur pada panjang gelombang eksitasi pada 440 nm dan filter emisi pada 470 nm atau atur pada lebih kurang 530 nm untuk detector fluoresen yang menggunakan monokromator untuk pemilihan panjang gelombang emisi, kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi riboflavin 5'-monofosfat lebih kurang 20 menit sampai 25 menit dan waktu retensi relatif untuk masing-masing senyawa tertera pada tabel berikut:

Nama	Waktu retensi relatif
Riboflavin 3'4'-difosfat	0,23
Riboflavin 3'5'-difosfat	0,39
Riboflavin 4'5'-difosfat	0,58
Riboflavin 3'-monofosfat	0,70
Riboflavin 4'-monofosfat	0,87
Riboflavin 5'-monofosfat	1,00
Riboflavin	1,63

resolusi, R , antara puncak riboflavin 4'-monofosfat dan riboflavin 5'-monofosfat tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif dari respons riboflavin 5'-monofosfat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak dari *Larutan baku* dan *Larutan uji*, tetapkan puncak yang akan diukur dari kromatogram *Larutan uji* dengan membandingkan waktu retensi dengan puncak dari kromatogram *Larutan kesesuaian sistem*. Hitung persentase riboflavin bebas dalam zat dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak riboflavin bebas dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak riboflavin dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Riboflavin BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar riboflavin 5'-natrium fosfat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase riboflavin difosfat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U adalah jumlah respons puncak 3 riboflavin difosfat dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak riboflavin dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Riboflavin BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar riboflavin 5'-natrium fosfat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Lumiflavin Tidak lebih dari 0,025. Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Kloroform bebas etanol Kocok 20 ml kloroform *P* secara hati-hati dengan 20 ml air selama 3 menit, pisahkan lapisan kloroform dan cuci dua kali, masing-masing dengan 20 ml air. Saring kloroform melalui kertas saring, kemudian kocok selama 5 menit dengan 5 g *natrium sulfat anhidrat P*, biarkan selama 2 jam dan enaptuangkan atau saring.

Larutan uji Lakukan penetapan menggunakan 35 mg zat, kocok dengan 10 ml kloroform bebas etanol selama 5 menit, saring

Blangko Gunakan Kloroform bebas etanol.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Blangko* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 440 nm. Koreksi serapan *Larutan uji* terhadap *Blangko*.

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

[Catatan Selama penetapan seluruh larutan terlindung dari cahaya aktinik dan gunakan peralatan dari kaca aktinik rendah.]

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 35 mg *Riboflavin BPFi*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 20 ml *piridina P* dan 75 ml air, kocok sampai larut. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml kedua, tambahkan lebih kurang 4 ml *asam sulfat 0,1 N* agar diperoleh pH larutan antara 5,9 dan 6,1, encerkan dengan air sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,35 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 20 ml *piridina P* dan 75 ml air, kocok hingga larut. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml kedua, tambahkan lebih kurang 4 ml *asam sulfat 0,1 N* agar diperoleh pH larutan antara 5,9 dan 6,1, encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* tanpa zat uji.

Prosedur Ukur intensitas fluoresensi maksimum *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Blangko* pada panjang gelombang emisi lebih kurang 530 nm, menggunakan panjang gelombang eksitasi lebih kurang 440 nm. Hitung persentase riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{I_U}{I_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

I_U dan I_S berturut-turut adalah intensitas fluorosensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Riboflavin BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar riboflavin 5'-natrium fosfat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

SALBUTAMOL SULFAT

Albuterol Sulfat

Albuterol Sulfate

Garam α' -[(*tert*-butilamino)metil]-4-hidroksi-*m*-xilena- α,α' -diol sulfat (2:1) [51022-70-9]
($C_{13}H_{21}NO_3$)₂.H₂SO₄ BM 576,70

Salbutamol Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%, ($C_{13}H_{21}NO_3$)₂.H₂SO₄, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter.

Baku pembanding *Salbutamol Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Salbutamol BPFI*.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 80 µg per ml dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Salbutamol Sulfat BPFI*.

C. Kocok sejumlah zat setara dengan 4 mg salbutamol dengan 10 ml air dan saring, filtrat menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B, dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5 % dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metil isobutil keton P-isopropil alkohol P-etil asetat P-air-amonium hidroksida P* (50:45:35:18:3).

Penampak bercak Uap Iodium *P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salbutamol Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* tebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah berisi dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering dan paparkan lempeng dalam uap iodium: ukuran dan intensitas bercak selain bercak utama dari *Larutan uji*, tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Perubahan

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

Larutan amonium asetat 0,05±0,01 M Larutkan 3,85 g *amonium asetat P* dalam 1000 ml air, campur.

Fase gerak Buat campuran air-amonium asetat 0,05±0,01 M-isopropanol *P* [(65:30:(5±1))] atur pH hingga 4,5±0,3 dengan penambahan *asam asetat P* tetes demi tetes.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Salbutamol Sulfat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Salbutamol BPFI* larutkan dalam air, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 0,140 mg per ml dan 0,030 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salbutamol Sulfat BPFI* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 276 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara salbutamol dan senyawa sejenis A salbutamol tidak kurang dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg salbutamol sulfat, (C₁₃H₂₁NO₃)₂.H₂SO₄, dalam zat dengan rumus:

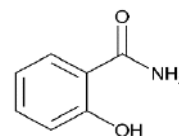
$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times 100C$$

r_u dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. *C* adalah kadar *Salbutamol Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SALISILAMIDA

Salicylamide



2-Hidroksibenzamida [65-45-2]
C₇H₇NO₂

BM 137,14

Salisilamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_7H_7NO_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Perubahan

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam kloroform; larut dalam etanol dan dalam propilen glikol; mudah larut dalam eter dan dalam larutan basa.

Perubahan

Baku pembanding Salisilamida BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Asam salisilat BPFI. Senyawa sejenis B asam salisilat BPFI.

Perubahan

Identifikasi

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

Hilangkan persyaratan

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 16 µg per ml dalam metanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Salisilamida BPFI; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 302 nm berbeda tidak lebih dari 3%.

C. Pada 5 ml larutan 20 mg per ml dalam etanol P, tambahkan beberapa tetes besi(III) klorida LP: terjadi warna lembayung.

Tambahan persyaratan

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

Jarak lebur <1021> Antara 139° dan 142°.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg, larutkan dalam 10,0 ml metanol P.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Salisilamida BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar 1,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran larutan baku dalam metanol P hingga kadar

0,20 mg per ml; 0,15 mg per ml; 0,10 mg per ml dan 0,05 mg per ml.

Prosedur Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan uji, Larutan baku, dan Enceran larutan baku pada jarak yang sama, pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm dan keringkan bercak dengan udara mengalir. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *n*-butilasetat *P*-kloroform *P*-asam format *P* (6:4:2) hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat fase gerak, biarkan fase gerak menguap, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan tandai bercak. Bercak lain kecuali bercak utama Larutan uji tidak boleh lebih intensif dari bercak utama Enceran larutan baku dan intensitas total semua bercak lain Larutan uji tidak lebih besar dari 1% dibanding bercak utama Enceran larutan baku kadar 0,15 mg per ml.

Perubahan

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku Timbang saksama Salisilamida BPFI dan Asam salisilat BPFI, larutkan dan encerkan dalam Pengencer hingga kadar masing-masing 0,001 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam Pengencer hingga kadar 1,0 mg per ml. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,2 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B asam salisilat dan salisilamida tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,8%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam salisilat dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat dari Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah

kadar *Asam salisilat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak salisilamida dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Asam salisilat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B asam salisilat	0,93	-
Salisilamida	1,00	-
Asam salisilat	1,33	0,1
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,1
Total cemaran	-	1

Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P

Perubahan

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

Larutan A Buat larutan *asam formiat P* 0,1% dalam air.

Larutan B Asetonitril P

Pengencer Campuran Asetonitril P-air (50:50)

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Salisilamida BPFi* dan *Senyawa sejenis B asam salisilat BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 1,0 mg per ml dan 0,001 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salisilamida BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,2 mg per ml. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,2 μm .

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,8 μm . Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 0,3 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	92	8
6,0	55	45
6,5	5	95
8,0	5	95
8,01	92	8
12,0	92	8

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B asam salisilat dengan puncak salisilamida tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

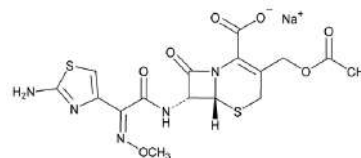
Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 1 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase salisilamida, $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$, dengan rumus:

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

r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Salisilamida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot zat yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SEFOTAKSIM NATRIUM Cefotaxime Sodium



Perubahan

Natrium (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)gliksilamido]-3-(hidroksimetil)-8-okso-5-tia-1-azabisiklo [4,2,0] okt-2-ene-2-karboksilat 7²-(Z)-(O-metiloksim), asetat (ester) [64485-93-4]

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{NaO}_7\text{S}_2$

BM 477,45

Sefotaksim Natrium mengandung setara tidak kurang dari 916 µg per mg dan tidak lebih dari 964 µg per mg sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur hampir putih sampai kuning pucat.

Kelarutan Mudah larut dalam air, sukar larut dalam pelarut organik.

Perubahan

Baku pembanding Sefotaksim Natrium BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Higroskopis. Senyawa Sejenis E Sefotaksim BPFI. Sefetamet BPFI. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku

Hilangkan persyaratan

Kejernihan dan warna larutan Masukkan 2,5 g zat ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dan encerkan dengan air bebas karbon dioksida sampai tanda, campur, terbentuk larutan jernih. Ukur segera serapan larutan pada panjang gelombang lebih kurang 430 nm, menggunakan air bebas karbon dioksida sebagai blangko, serapan tidak lebih dari 0,20. Masukkan 10 ml larutan ke dalam tabung reaksi, tambahkan 1 ml asam asetat glasial P. Campur dan amati segera, larutan jernih.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti Sefotaksim Natrium BPFI.

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

C. Menunjukkan reaksi natrium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +58° dan +64°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 10 mg per ml.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 100 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° sampai 105° selama 3 jam.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Gunakan kromatogram Larutan uji yang diperoleh pada Penetapan kadar,

hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_{is} + r_c} \right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak cemaran; r_{is} adalah jumlah respons puncak semua cemaran; r_c adalah respons puncak utama sefotaksim [Catatan Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,1%]. Tiap cemaran tidak lebih dari 1,0% dan cemaran total tidak lebih dari 3,0%.

Hilangkan persyaratan

Syarat lain Bila dinyatakan steril pada etiket, memenuhi syarat Sterilitas <71>, lakukan penetapan dengan Penyaringan membran seperti tertera pada Uji sterilitas dari produk yang diuji dan Endotoksin bakteri seperti tertera pada Injeksi Sefotaksim. Bila dalam etiket tertera Sefotaksim natrium dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi, memenuhi syarat Endotoksin bakteri seperti tertera pada Sefotaksim Injeksi.

Tambahan persyaratan

Sterilitas <71> Bila dinyatakan steril pada etiket, memenuhi syarat Sterilitas <71>, lakukan penetapan dengan Penyaringan membran seperti tertera pada Uji sterilitas sediaan dari produk yang diuji.

Tambahan persyaratan

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg sefotaksim. Bila dalam etiket tertera sefotaksim natrium steril atau dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut, memenuhi syarat Endotoksin bakteri <201>.

Tambahan persyaratan

Cemaran organik

UJI 1

Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Lakukan Uji 1 jika terdapat cemaran senyawa N-formil sefotaksim dan sefotaksim dioksim.]

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan sensitivitas, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi, dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Hitung persentase senyawa sejenis lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{(r_T + r_C)} \right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis lain; r_T adalah total respons puncak semua cemaran; r_C adalah respons puncak sefotaksim.

Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Deasetilsefotaksim	0,26	1,0
Sefetamet	0,52	1,0
Senyawa sejenis E sefotaksim	0,62	1,0
Sefotaksim	1,0	-
N-Formil sefotaksim	1,8	1,0
E-Sefotaksim	2,2	1,0
Sefotaksim dimer	2,3	1,0
Sefotaksim dioksim	3,0	0,2
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,2
Total cemaran	-	3,0

UJI 2

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Lakukan Uji 2 jika terdapat cemaran tiazolilglioksalat metiloksim, asam 7-aminosefalosporanat, sefotaksim cincin lakton terbuka, dan analog bromoasetil.]

Dapar Buat larutan *natrium fosfat dibasa anhidrat P*, dengan kadar 3,6 g per liter. Atur pH hingga 6,2 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Campuran *Dapar-asetonitril P* (98:2).

Larutan B Campuran *Dapar-asetonitril P* (40:60).

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

Pengencer Buat larutan *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan *kalium fosfat monobasa P*, dengan kadar berturut-turut 4,6 g per liter dan 3,5 g per liter.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis E Sefotaksim BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* sejumlah 20% volume akhir dan *Pengencer* sejumlah 40% volume akhir, sonikasi hingga larut sempurna, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dan timbang saksama sejumlah *Sefotaksim BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar senyawa sejenis E sefotaksim dan sefotaksim berturut-turut 10 µg per ml dan 1 mg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan larutan dalam waktu 2 jam.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefotaksim Natrium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan larutan dalam waktu 2 jam.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih

kurang 1 mg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan larutan dalam waktu 2 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu “*autosampler*” pada 4°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
25	80	20
40	60	40
55	0	100
60	0	100
65	100	0
75	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sefotaksim dengan puncak senyawa sejenis E sefotaksim tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

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

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak sefotaksim dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; P adalah potensi sefotaksim dalam *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam µg per mg; F adalah unit faktor konversi dalam 0,001 mg per µg. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Tiazolilglioksalat metiloksim	0,13	0,15
Asam 7-Aminosefalosporanat	0,41	0,15

Deasetilsefotaksim	0,57	1,0
Sefotaksim cincin lakton terbuka	0,60	0,15
	0,71	0,15
Sefetamet	0,74	1,0
Sefotaksim	1,0	-
Senyawa sejenis E sefotaksim	1,08	1,0
Sefotaksim dimer	1,26	1,0
E-Sefotaksim	1,34	1,0
Analog bromoasetil	1,48	0,15
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,2
Total cemaran	-	3,0

Perubahan

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

Dapar Larutkan 7,1 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 6,25 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Campuran *Dapar-metanol P* (86:14).

Larutan B Campuran *Dapar-metanol P* (60:40).

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

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Sefetamet BPFI* dan *Senyawa Sejenis E Sefotaksim BPFI*, larutkan dalam sesedikit mungkin *metanol P*, sonikasi jika perlu. Encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing 0,08 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar sefetamet dan senyawa sejenis E sefotaksim masing-masing 8 µg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan larutan dalam waktu 24 jam.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefotaksim Natrium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan larutan dalam waktu 24 jam.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,6 µg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan larutan dalam waktu 24 jam.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan larutan dalam waktu 24 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°, “*autosampler*” pada 4°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
7	100	0
9	80	20
16	80	20
45	0	100
50	0	100
55	100	0
65	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sefetamet dengan puncak senyawa sejenis E sefotaksim tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Hitung perbandingan respons puncak dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak *Larutan sensitivitas*; *r_S* adalah respons puncak sefotaksim dalam *Larutan baku*. Perbandingan respons puncak antara 0,18% dan 0,22%. [Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel 1.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg per mg sefotaksim, *C₁₆H₁₇N₅O₇S₂*, dengan rumus:

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

r_U dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C_S* adalah kadar *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi sefotaksim dalam *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan persyaratan

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril. Pada etiket harus dicantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan jika tidak menggunakan *Uji 1*.

KAPSUL SEFRADIN Cephadrine Capsules

Kapsul Sefradin mengandung sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dihitung sebagai jumlah sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dan sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.

Perubahan

Baku pembanding *Sefradin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk dihidrat dari sefradin. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk monohidrat dari sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

Identifikasi

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

Fase gerak 1 Campuran *n*-heksana *P*–*tetradekana P* (95:5)

Fase gerak 2 Campuran asam sitrat 0,1 *N*–*dinatrium fosfat 0,1 N*–larutan *ninhidrin P* (1:15) dalam *aseton P* (60:40:1,5).

Penjerap Campuran *silika gel P* tanpa bahan pengikat setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang sejumlah *Sefradin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3 mg per ml.

Larutan uji Masukkan isi 1 kapsul, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar sefradin 3 mg per ml, saring.

Prosedur Masukkan lempeng kromatografi ke dalam bejana berisi *Fase gerak 1* sedalam 1 cm, biarkan fase gerak merambat setinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Totolkan masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Biarkan bercak mengering, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak 2*, biarkan fase gerak merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 110° selama 10 menit. Warna dan harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg campuran isi dari 4 kapsul yang ditimbang saksama.

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam hidroklorida 0,12 *N*.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku yang mengandung *Sefradin BPFI* yang diketahui kadarnya pada media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran air–metanol *P*–*natrium asetat 0,5 M*–asam asetat 0,7 *N* (782:200:15:3). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 1 μ m atau lebih kecil dan awaudarkan sebelum digunakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefradin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Fase gerak* yang dalam tiap ml mengandung lebih kurang 0,5 mg *Sefradin BPFI* dan 0,5 mg *Sefaleksin BPFI*.

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 20 kapsul dalam wadah yang sesuai dan sudah ditara, hitung bobot rata-rata tiap kapsul. Campur serbuk hingga homogen. Timbang saksama serbuk yang setara dengan lebih kurang 125 mg sefradin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 50 ml *Fase gerak*, sonikasi selama lebih kurang 15 menit dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 10 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih halus, buang 5 ml filtrat pertama. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif sefaleksin dan sefradin masing-masing adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak sefaleksin dan sefradin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera

pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sefradin (jumlah sefradin dan sefaleksin) dalam serbuk kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times 0,25 \times C \times P$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak sefradin dan sefaleksin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi *Sefradin BPFI* dalam µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

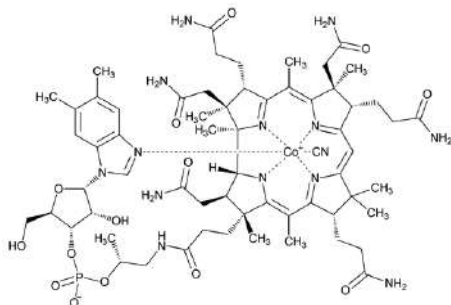
Tambahan persyaratan

Penandaan Jumlah sefradin dinyatakan dalam bentuk sefradin anhidrat ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$).

SIANOKOBALAMIN

Vitamin B₁₂

Cyanocobalamin



Vitamin B₁₂[68-19-9]

$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$

BM 1355,37

Perubahan

Sianokobalamin mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau amorf merah tua atau serbuk hablur merah. Bentuk anhidrat sangat higroskopis. Jika terpapar udara menyerap air lebih kurang 12%.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform, dan dalam eter.

Perubahan

Baku pembanding *Sianokobalamin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Lindungi dari

cahaya, simpan dalam lemari pendingin. Sangat higroskopis.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 278 nm±1 nm, 361 nm±1 nm, dan 550 nm±2 nm. Perbandingan serapan pada panjang gelombang 361 nm terhadap 278 nm antara 1,70-1,90 dan perbandingan serapan pada panjang gelombang 361 nm terhadap 550 nm antara 3,15-3,40.

B. Lebur lebih kurang 1 mg zat dengan lebih kurang 50 mg *kalium piroosulfat P* dalam krus porselen. Dinginkan, aduk dengan batang pengaduk kaca, tambahkan 3 ml air, didihkan hingga larut. Tambahkan 1 tetes *fenoltalein LP* dan tambahkan larutan *natrium hidroksida P* 100 mg per ml, tetes demi tetes sampai merah muda. Tambahkan 500 mg *natrium asetat P*, 0,5 ml *asam asetat 1 N*, dan 0,5 ml larutan *nitroso R*, *garam P* 2 mg per ml; segera terjadi warna merah atau merah jingga. Tambahkan 0,5 ml *asam hidroklorida P* dan didihkan selama 1 menit: warna merah tetap.

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

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sianokobalamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml. Gunakan larutan dalam waktu 1 jam.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml. Gunakan larutan dalam waktu 1 jam.

Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 12,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan lebih kurang 25 mg zat.

Hilangkan persyaratan

Pseudo sianokobalamin Larutkan lebih kurang 1,0 mg zat dalam 20 ml air di dalam corong pisah kecil, tambahkan 5 ml campuran volume sama *karbon tetraklorida P* dan *m-kresol P*, kocok baik-baik selama lebih kurang 1 menit. Biarkan memisah, pindahkan lapisan bawah ke dalam corong pisah kecil kedua, tambahkan 5 ml *asam sulfat 5 N*, kocok dan biarkan memisah sempurna (dapat dengan cara sentrifus); lapisan atas tidak berwarna atau warnanya tidak lebih tua dari campuran 0,15 ml *kalium permanganat 0,10 N* dan 250 ml air.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A Buat larutan *dinatrium hidrogen fosfat P* dengan kadar 10 g per liter.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan A* (26,5:73,5), atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan 25 mg zat dalam 10 ml air, hangatkan jika perlu. Biarkan dingin, tambahkan 5 ml larutan *natrium tosilkloramida P* 1,0 g per liter dan 0,5 ml *asam hidroklorida 0,05 N*, encerkan dengan air sampai 25 ml. Kocok, diamkan selama 5 menit. Pipet 1 ml larutan ini, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 10 ml. Suntikkan segera.

Larutan batas kuantitatif Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 1 µg per ml. Gunakan dalam 1 jam.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 1 mg per ml. Gunakan dalam 1 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 361 nm, kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara sianokobalamin dan 7β,8β-laktosianokobalamin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan batas kuantitatif*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “signal to noise” untuk puncak utama tidak kurang dari 5,0.

[Catatan Kromatogram *Larutan kesesuaian sistem* harus menunjukkan dua puncak utama, sianokobalamin dan 7β,8β-laktosianokobalamin. Waktu retensi relatif kedua puncak berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2.]

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. [Catatan Rekam kromatogram tidak kurang dari tiga kali waktu retensi puncak sianokobalamin.] Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T} \right) \times 100$$

r_i adalah respon puncak setiap cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Sianokobalamin	1,0	-
7β,8β-laktosianokobalamin	1,2	1,0
50-karboksisianokobalamin	1,4	0,5
34-metilsianokobalamin	1,5	2,0
32-karboksisianokobalamin	1,6	1,0
8-epi-sianokobalamin	2,5	1,0
Cemaran tidak diketahui	-	0,5
Total cemaran	-	3,0

Abaikan puncak yang kurang dari 0,1%.

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sianokobalamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 30 µg per ml. [Catatan *Sianokobalamin BPFI* adalah sianokobalamin yang terdispersi padat dalam manitol. Larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap tidak kurang dari 30 mg *Sianokobalamin BPFI* untuk menyiapkan larutan baku.]

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 30 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 361 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung persentase sianokobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

A_U dan A_S berurut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sianokobalamin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar sianokobalamin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

TABLET SIKLOFOSFAMIDA Cyclophosphamide Tablets

Tablet Siklofosfamida mengandung Siklofosfamida anhidrat, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Siklofosfamida BPFI; Higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

A. Ekstraksi sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg siklofosfamida dengan 25 ml kloroform P, saring lebih kurang 2 ml larutan, campur dengan 500 mg kalium bromida P. Uapkan kloroform, hilangkan sisa pelarut dengan hati-hati dalam labu hampa udara kecil, gunakan residu untuk penetapan: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida P antara 6,5 μm dan 1,4 μm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Siklofosfamida BPFI.

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

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air, awaudarakan.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

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

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-air (30:70), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Siklofosfamida BPFI, larutkan dan encerkan hingga kadar mendekati kadar Larutan uji.

Larutan uji Gunakan alikot. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,8 μm .

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 195 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siklofosfamida anhidrat, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siklofosfamida dari Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Siklofosfamida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; V adalah volume media disolusi, 900 ml; L adalah kadar siklofosfamida dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), siklofosfamida, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat

Prosedur untuk keseragaman kandungan.

Larutan asam perklorat Larutkan 2,35 ml asam perklorat P dalam air dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Pereaksi Buat larutan 4-(p-nitrobenzil)piridin P dalam etilen glikol P hingga kadar 7,5 g per ml.

Larutan natrium hidroksida Buat larutan natrium hidroksida P dalam etanol encer P hingga kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Siklofosfamida BPFI, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 500 μg per ml.

Larutan uji Buat larutan siklofosfamida anhidrat 500 μg per ml yang dipersiapkan sebagai berikut: masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan air hingga dua per tiga volume labu, kocok sampai tablet hancur sempurna, encerkan dengan air sampai tanda dan saring. Buang 10 ml filtrat pertama

Prosedur Masukkan dalam tabung reaksi 27 mm x 170 mm terpisah masing-masing 2,0 ml Larutan uji dan 2,0 ml Larutan baku. Pada setiap tabung tambahkan 0,7 ml Larutan asam perklorat, campur dan panaskan pada suhu 95° selama 10 menit. Dinginkan, tambahkan 1,0 ml natrium asetat LP, campur, tambahkan 1,6 ml Pereaksi, campur dan panaskan pada suhu 95° selama 10 menit. Dinginkan, tambahkan 8,0 ml Larutan natrium hidroksida, campur. Dalam waktu 4 menit, ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 560 nm menggunakan air sebagai blangko. Hitung persentase siklofosfamida, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$, dalam tablet, dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Siklofosfamida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar siklofosfamida anhidrat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (30:70). Saring dan awaudarkan.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 185 mg etilparaben, masukkan dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan 250 ml *etanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklofosfamida BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan air hingga setengah volume labu, kocok sampai larut. Tambahkan *Larutan baku internal* setara dengan 10% volume akhir, encerkan dengan air sampai tanda hingga kadar siklofosfamida anhidrat 0,5 mg per ml.

Larutan uji persediaan Masukkan lebih kurang 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan air hingga setengah isi labu, kocok selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang 40 ml–50 ml filtrat pertama. Diperoleh kadar siklofosfamida anhidrat 1 mg per ml.

Larutan uji Pipet 25 ml *Larutan uji persediaan* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Diperoleh kadar siklofosfamida anhidrat lebih kurang 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 195 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak siklofosfamida dan etilparaben tidak kurang dari 2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%. [*Catatan Waktu retensi relatif siklofosfamida dan etilparaben berturut-turut 0,7 dan 1,0*].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siklofosfamida anhidrat, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak siklofosfamida terhadap etilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Siklofosfamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar siklofosfamida anhidrat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

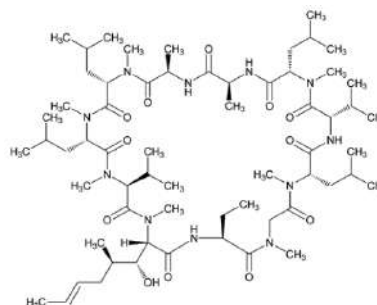
Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, disarankan pada suhu tidak lebih dari 25°,

masih diperbolehkan pada suhu 30°, hindari suhu di atas 30°.

SIKLOSPORIN

Cyclosporine



[*R*–[*R**,*R**–(*E*)]–Siklik(*L*-alanil-*D*-alanil-*N*-metil-*L*-leusil-*N*-metil-*L*-leusil-*N*-metil-*L*-valil-3-hidroksi-*N*,4-dimetil-*L*-2-amino-6-oktenoil-*L*-α-aminobutiril-*N*-metilglisil-*N*-metil-*L*-leusil-*L*-valil-*N*-metil-*L*-leusil)] [59865-13-3]

$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

BM 1202,61

Perubahan

Siklosporin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5% siklosporin A, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam aseton, dalam etanol, dalam metanol, dalam eter, dalam kloroform, dan dalam diklorometana; sukar larut dalam hidrokarbon jenuh; praktis tidak larut dalam air.

Perubahan

Baku pembanding Siklosporin BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Higroskopis. *Campuran Resolusi Siklosporin BPFI*; merupakan campuran siklosporin dan siklosporin U (100:1). Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Higroskopis. Lakukan pengerjaan di tempat kering.

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

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

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

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,7 % dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Siklosporin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara siklosporin U dan siklosporin tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 10,0%. [Catatan Waktu retensi relatif untuk siklosporin U dan siklosporin berturut-turut adalah 0,95 dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak siklosporin dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar Siklosporin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; P adalah potensi siklosporin dalam mg per mg Siklosporin BPFI.

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran asetonitril *P*-tert-butilmetileter *P*-air-asam fosfat *P* (430:50:520:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran asetonitril *P*-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Siklosporin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi Siklosporin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm-5 µm yang dihubungkan dengan pra-kolom baja tahan karat 0,25 mm x 1 m. Pertahankan suhu kolom pada 80°. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara siklosporin U dan siklosporin tidak kurang dari 1,0. [Catatan Waktu retensi relatif siklosporin U dan siklosporin masing-masing 0,95 dan 1,0.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siklosporin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Siklosporin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; P adalah potensi siklosporin dalam mg per mg Siklosporin BPFI.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

LARUTAN ORAL SIKLOSPORIN Cyclosporine Oral Solution

Larutan Oral Siklosporin adalah larutan siklosporin dalam pembawa yang sesuai. Mengandung siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Siklosporin BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Higroskopis.

Perubahan

Identifikasi

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

Fase gerak 1 Gunakan etil eter P.

Fase gerak 2 Campuran etil asetat P-metil etil keton P-air-asam format P (60:40:2:1).

Penjerap Campuran silika gel 0,25 mm.

Larutan A Larutan bismut subnitrat P 17 mg per ml dalam asam asetat P 20%.

Larutan B Larutan kalium iodida P 400 mg per ml.

Pengencer Metanol P-kloroform P (4:1).

Larutan baku Timbang sejumlah Siklosporin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah zat, encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Penampak bercak 1 Campur 5 ml Larutan A, 5 ml Larutan B dan 20 ml asam asetat glasial P, tambahkan air hingga 100 ml. Buat segar.

Penampak bercak 2 Hidrogen peroksida LP.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan baku dan Larutan uji pada Penjerap. Biarkan bercak mengering, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak 1, hingga Fase gerak 1 merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak 2, hingga Fase gerak 2 merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Semprot lempeng dengan Penampak bercak 1. Segera semprot lagi dengan Penampak bercak 2. Bercak siklosporin berwarna coklat dengan harga R_f lebih kurang 0,45. Warna dan harga R_f bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku. Abaikan bercak lain selain bercak utama.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume berpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Perubahan

Etanol (jika tertera pada etiket) Antara 80,0% dan 120,0% dari jumlah, C_2H_5OH , yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Propanol P-butanol P (3:50).

Larutan baku persediaan Larutan etanol mutlak P 50 mg per ml dalam butanol P.

Larutan baku Pipet Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan Larutan baku internal 24% volume akhir, encerkan dengan butanol P hingga kadar etanol 10 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume zat, tambahkan Larutan baku internal 24% volume akhir, encerkan dengan butanol P hingga kadar etanol 10 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom gelas 2 mm x 2 m, berisi bahan pengisi S3, gunakan nitrogen P sebagai gas pembawa dengan laju alir 35 ml per menit. Suhu injeksi 280°, detektor 290°, suhu kolom diatur seperti:

Suhu awal	Kenaikan suhu	Suhu akhir	Waktu tunggu pada suhu akhir
(°)	(°/menit)	(°)	(menit)
145	0	145	8
145	32	270	0

Lakukan kromatografi Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Urutan elusinya adalah etanol, propanol, dan butanol.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, [Catatan Jika perlu atur sistem kromatografi untuk mendapatkan kromatogram yang baik.] rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase etanol, C_2H_5OH , dalam larutan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah rasio perbandingan respons puncak etanol terhadap propanol dari Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar etanol dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar etanol dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-metanol P-air-asam fosfatP (550:50:400:0,5).

Pengencer Buat campuran metanol P-kloroform P (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Siklosporin BPFI, larutkan dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Gunakan larutan segera setelah pembuatan.

Larutan uji Pipet sejumlah volume zat, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Gunakan larutan segera setelah pembuatan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L16*, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas 3-10; efisiensi kolom tidak kurang dari 700 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,5%.

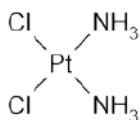
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siklosporin, C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂, dalam larutan oral dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar siklosporin dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar siklosporin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SISPLATIN Cisplatin



Perubahan

Cis-diaminadikloroplatinum [15663-27-1]

Cl₂H₆N₂Pt

BM 300,05

Sisplatin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, Cl₂H₆N₂Pt, dihitung terhadap zat anhidrat. [Perhatian Sisplatin sangat sitotoksik Lakukan dengan sangat hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel dan kontak dengan kulit.]

Perubahan

Baku pembanding *Sisplatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Transplatin BPFI*; *Kalium Trikloroaminaplatinat BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak

utama pada kromatogram dari *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

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

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis <281>*.

Fase gerak Campuran aseton *P-asam nitrat 1 N* (180:20).

Penjerap Campuran silika gel *P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Buat larutan baku dalam *dimetilformamida P* yang mengandung *Sisplatin BPFI* 1,0 mg per ml.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam *dimetilformamida P* hingga kadar 1,0 mg per ml.

Penampak bercak Tambahkan 5,6 g *timah(II) klorida P* pada 10 ml *asam hidroklorida P*, aduk selama 5 menit. [Catatan tidak perlu semua padatan larut]. Larutkan 200 mg *kalium iodida P* dalam 90 ml air. Campur kedua larutan. Abaikan endapan yang terbentuk, simpan larutan di tempat yang gelap. Larutan dapat digunakan dalam waktu 1 minggu.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dilapisi kertas saring dan telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama 30 menit, biarkan merambat lebih kurang 8 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Keringkan lempeng dalam oven pada suhu lebih kurang 100° selama 1 menit, dinginkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan dalam oven pada suhu lebih kurang 100° selama 5 menit, dinginkan dan semprot lempeng dengan larutan *kalium iodida P* (1 dalam 50) untuk memperjelas warna bercak: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0 %.

Perubahan

Perbandingan kemurniaan ultraviolet [Catatan Bersihkan alat-alat kaca yang digunakan dengan campuran asam hidroklorida *P-asam nitrat P* (3:1), bilas saksama dengan air dan keringkan sebelum digunakan. Jangan gunakan *bikromat P* untuk mencuci. Jangan gunakan aseton *P* atau udara tekan untuk mengeringkan. Lindungi *Larutan uji* dari cahaya dan gunakan dalam waktu 1 jam setelah penyiapan.] Timbang 98,5 mg±0,5 mg zat yang telah digerus, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Gunakan pengaduk magnetik yang bersih dengan kecepatan tinggi selama 5 menit dan sonikasi selama 10 detik sampai larut sempurna, balikkan labu berkali-kali

sampai partikel yang melekat pada leher labu terlepas. Ukur serapan spektrum ultraviolet menggunakan sel 2-cm dengan asam hidroklorida 0,1 N sebagai blangko: perbandingan serapan pada panjang gelombang maksimum mendekati 301 nm terhadap serapan minimum mendekati 246 nm, tidak kurang dari 4,5.

Trikloroaminaplatinat Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak timbang 800 mg amonium sulfat P, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Awaudarkan dan saring melalui penyaring membran sebelum digunakan. pH larutan ini 5,9±0,1. Jika perlu lakukan penyesuaian terhadap kekuatan ion dari *Fase gerak*, untuk memenuhi syarat kesesuaian sistem yang diperlukan.

Larutan baku [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah.] Timbang saksama sejumlah Kalium Trikloroaminaplatinat BPFI, larutkan dalam larutan natrium klorida P 0,9%, encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga kadar lebih kurang 6 µg per ml. Gunakan dalam waktu 4 jam.

Larutan uji [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah.] Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan natrium klorida P 0,9% sampai tanda. Aduk dengan pengaduk mekanik selama 30 menit agar larut sempurna. Gunakan dalam waktu 4 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 209 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L14. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak natrium klorida dan puncak trikloroaminaplatinat tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak trikloroaminaplatinat. Waktu retensi relatif lebih kurang 1,0 untuk sisplatin dan 5,0 untuk trikloroaminaplatinat. Hitung persentase trikloroaminaplatinat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C}{W}\right) \times 10 \times \left(\frac{318,48}{357,58}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C adalah kadar dalam µg per ml *Larutan baku* dan W adalah bobot dalam mg sisplatin yang digunakan; 318,48 dan 357,58 berturut-turut adalah bobot molekul trikloroaminaplatinat dan kalium trikloroaminaplatinat.

Transplatin Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,18 M, atur pH 3,2 dengan asam fosfat P, saring.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Transplatin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan larutan natrium klorida P 0,9% sampai tanda dan larutkan dengan pengadukan secara mekanik selama 30 menit.

Larutan baku kerja Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* kedalam labu tentukur 25-ml yang berisi lebih kurang 12 mg *Sisplatin BPFI*. Encerkan dengan larutan natrium klorida P 0,9% sampai tanda, aduk secara mekanik selama 30 menit sampai larut.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku kerja* ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 5,0 ml larutan tiourea P (1 dalam 200) yang dibuat segar dan 5,0 ml asam hidroklorida 1 N. Encerkan dengan larutan natrium klorida P 0,9% sampai tanda. Pindahkan lebih kurang 10 ml larutan ini ke dalam vial serum yang sesuai, tutup dan segel dengan lapisan politef, panaskan dalam blok pemanas dalam suhu 60°±0,5° selama 60 menit. Angkat dan dinginkan sampai suhu ruang.

Larutan uji (1) Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan natrium klorida P 0,9% sampai tanda, larutkan dengan pengadukan secara mekanik selama 30 menit.

Larutan uji (2) pipet 10 ml *Larutan uji* (1) ke dalam labu tentukur 50-ml, dan lakukan seperti pada *Larutan baku* mulai dengan “Tambahkan 5,0 ml larutan tiourea P (1 dalam 200)”.

Larutan resolusi Masukkan lebih kurang 10 mg *Sisplatin BPFI* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan larutan natrium klorida P 0,9% sampai tanda, aduk secara mekanik selama 30 menit sampai larut. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, lakukan seperti pada *Larutan baku*, mulai dengan “tambahkan 5,0 ml larutan tiourea P (1 dalam 200)”.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L9. Pertahankan kolom pada suhu 45°. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Kondisikan kolom dengan cara pemompaan *Fase gerak* dengan laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit selama 30 menit, kemudian 0,5 ml per menit selama 30 menit dan kemudian 2,0 ml per menit selama 30 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*: resolusi, *R*, tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*: waktu retensi dari derivat transplatin antara 5,0 menit dan 9,0 menit, atau jika tidak lakukan modifikasi *Fase gerak* jika perlu dan kondisikan lagi kolom. Efisiensi kolom, *N*, tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* (2) dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak transplatin; waktu retensi relatif sisplatin dan transplatin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,3. Hitung persentase transplatin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times 100 \times \left(\frac{C}{W}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* (2) dan *Larutan baku*; C adalah kadar *Transplatin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku kerja*; W adalah bobot zat dalam mg yang digunakan pada pembuat *Larutan uji* (1).

Kandungan platina Antara 64,42% dan 65,22%, dihitung terhadap zat anhidrat. [Catatan Bersihkan alat-alat kaca yang digunakan dengan asam nitrat P, bilas dengan air murni P untuk mencegah terjadinya lapisan cermin dari endapan platina.] Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 600 ml, tambahkan 300 ml asam hidroklorida 0,1 N, larutkan perlahan-lahan dengan pemanasan sampai hampir mendidih di atas lempeng pemanas yang ditutup bantalan isolasi sambil sering diaduk dengan batang pengaduk kaca. Jika sudah larut sempurna, pindahkan bantalan isolasi dan didihkan selama lebih kurang 10 menit. Angkat gelas piala dari lempeng pemanas, biarkan dingin sampai 1 menit tanpa pengadukan, saring secara kuantitatif menggunakan kertas saring porositas halus, lembut, tebal, dan bebas abu. Kumpulkan filtrat dalam gelas piala 600 ml, pindahkan secara sempurna dengan bantuan air panas. Cuci kertas saring dengan air panas. Letakkan gelas piala yang berisi campuran filtrat dan air cucian di atas lempeng pemanas dan uapkan sampai lebih kurang 300 ml. Letakkan batang pengaduk kaca dalam gelas piala dan panaskan larutan sampai mendidih. Tambahkan perlahan-lahan tetes demi tetes melalui bagian tengah gelas piala 10,0 ml hidrazina hidrat P 85% [Perhatian Hidrazina adalah toksik.] Tambahkan 2 tetes natrium hidroksida 10 N, didihkan 10 menit untuk menggumpalkan endapan agar mudah disaring, dinginkan, saring secara kuantitatif melalui kertas saring porositas sedang, halus, dan bebas abu. Bilas gelas piala dengan air panas, tuangkan air cucian melalui kertas saring. Bersihkan gelas piala dan batang pengaduk dengan sepotong kertas saring yang sama dengan yang digunakan untuk menyaring. Letakkan kertas saring yang berisi endapan dan kertas saring pembersih dalam krus porselen nomer 1 yang sebelumnya telah dipijarkan sampai bobot tetap. Keringkan di atas lempeng pemanas yang ditutup bantalan isolasi, naikan suhu perlahan-lahan sampai mengarang,

pijarkan pada suhu 800° selama 1 jam. Dinginkan dalam desikator dan timbang.

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

Fase gerak Buat campuran etil asetat P-metanol P-dimetilformamida P-air yang telah diawaudarakan (25:16:5:5). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sisplatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Gunakan dalam waktu 1 jam.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 310 nm dan kolom 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi L8. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sisplatin, $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$, dalam zat dengan rumus:

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

C adalah kadar *Sisplatin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

SISPLATIN UNTUK INJEKSI Cisplatin for Injection

Sisplatin untuk Injeksi adalah campuran terliofilisasi steril dari Sisplatin, Manitol, dan Natrium klorida. Mengandung sisplatin, $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

[Perhatian *Sisplatin* sangat sitotoksik. Lakukan dengan sangat hati-hati dalam penanganan serbuk dan penyiapan larutan.]

Perubahan

Baku pembanding *Sisplatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Transplatin*

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

Perubahan

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

Fase gerak Campuran aseton P-asam nitrat 1 N (180:20).

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku Buat larutan baku dalam air yang mengandung *Sisplatin BPFI* 1,0 mg per ml, *larutan natrium klorida P* 9 mg per ml dan *D-manitol P* 10 mg per ml.

Larutan uji Larutkan seluruh isi dari 1 wadah dengan air sampai diperoleh *sisplatin* 1,0 mg per ml, berdasarkan kadar yang tertera pada etiket.

Penampak bercak Tambahkan 5,6 g *timah(II) klorida P* pada 10 ml *asam hidroklorida P*, aduk selama 5 menit. [Catatan Tidak perlu semua padatan larut]. Larutkan 200 mg *kalium iodida P* dalam 90 ml air. Campur kedua larutan. Abaikan endapan yang terbentuk, simpan larutan di tempat yang gelap. Larutan dapat digunakan dalam waktu 1 minggu.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dilapisi kertas saring dan telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama 30 menit, biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 8 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Keringkan lempeng dalam oven pada suhu lebih kurang 100° selama 1 menit, dinginkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan dalam oven pada suhu lebih kurang 100° selama 5 menit, dinginkan dan semprot lempeng dengan larutan *kalium iodida P* (1 dalam 50) untuk memperjelas warna bercak: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,0 unit Endotoksin FI per mg.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan membran dalam Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,2. Lakukan penetapan dalam larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket, menggunakan *Air Steril untuk Injeksi*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0% gunakan formamida anhidrat sebagai larutan pengestraksi. Lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan lebih kurang 50 ml formamida anhidrat ke dalam labu titrasi dan titrasi dengan *Pereaksi* sampai akhir titrasi secara elektrometrik. Gunakan *formamida P* yang telah dikeringkan untuk membilas alat suntik dari kaca yang dilengkapi dengan jarum ukuran 22, panjang lebih kurang 8 cm. Tambahkan bilasan kembali ke labu titrasi, jika perlu titrasi kembali isi labu. Dengan alat suntik ambil 5 ml *formamida P* yang telah dititrasi, masukkan ke dalam wadah melalui tutup. Kocok wadah hingga larut. Dengan alat suntik yang sama, ambil semua larutan dari dalam wadah, pindahkan ke dalam labu titrasi. Titrasi sampai titik akhir titrasi, atur kecepatan yang terendah untuk menghindarkan titrasi yang berlebihan.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Trikloroaminaplatinat Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Trikloroaminaplatinat dalam Sisplatin*.

Larutan uji Larutkan secara kuantitatif isi satu wadah dalam alat kaca aktinik rendah hingga diperoleh kadar *sisplatin* 0,5 mg per ml.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Trikloroaminaplatinat dalam Sisplatin*. Hitung persentase trikloroaminaplatinat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times \left(\frac{CV}{W}\right) \times 0,1 \times \left(\frac{318,48}{357,58}\right)$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respon puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C adalah kadar dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume kandungan terkonstitusi dalam wadah, dalam ml; W adalah bobot *sisplatin* per wadah yang tertera pada etiket; 318,48 dan 357,58 berturut-turut adalah bobot molekul trikloroaminaplatinat dan kalium trikloroaminaplatinat.

Perubahan

Transplatin Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku kerja, Larutan baku, Larutan resolusi, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *uji Transplatin dalam Sisplatin*.

Larutan uji (1) Larutkan secara kuantitatif isi 1 wadah dalam air hingga diperoleh kadar *sisplatin* 0,5 mg per ml.

Larutan uji (2) Lakukan seperti tertera pada *uji Transplatin dalam Sisplatin*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada uji *Transplatin* dalam *Sisplatin*. Hitung persentase transplatin dalam zat dengan rumus:

$$0,1 \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times \left(\frac{CV}{W} \right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* (2) dan *Larutan baku*; C adalah kadar *Transplatin BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku kerja*; V adalah volume kandungan terkonstitusi dalam wadah, dalam ml; W adalah bobot *sisplatin* per wadah yang tertera pada etiket

Persyaratan lain Memenuhi persyaratan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Fase gerak, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sisplatin*

Larutan uji Larutkan secara kuantitatif isi 1 wadah dalam *dimetilformamida P* hingga diperoleh kadar *sisplatin* 1,0 mg per ml, sonikasi selama 5 menit, saring 5 ml larutan melalui penyaring membran yang sesuai, buang 1 ml filtrat pertama. Kumpulkan filtrat.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sisplatin*. Hitung jumlah dalam mg *sisplatin*, $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$, dalam wadah dengan rumus:

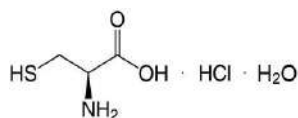
$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times C \times V$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C adalah kadar *Sisplatin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume kandungan terkonstitusi dalam wadah, dalam ml.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung cahaya.

SISTEIN HIDROKLORIDA Cysteine Hydrochloride



Perubahan

L-Sistein hidroklorida monohidrat [7048-04-6]

L-Sistein hidroklorida anhidrat [52-89-1]

$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

BM 175,63

$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$

BM 157,62

Sistein Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5%, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$, sebagai *L-sistein hidroklorida* dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol, dan dalam aseton.

Perubahan

Baku pembanding *L-Sistein Hidroklorida Monohidrat BPFI*; Lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering. *L-Tirosin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *L-Sistein Hidroklorida BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +5,7° dan +6,8°; lakukan penetapan menggunakan larutan 80 mg per ml dalam *asam hidroklorida 6 N*.

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Antara 8,0% dan 12,0%; lakukan penetapan pada suhu ruang dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 24 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%.

Perubahan

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 330 mg *sistein hidroklorida* dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Besi <331> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *butil alkohol P-asam asetat glasial P-air* (3:1:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan N-etilmaleimid Buat larutan *N-etilmaleimid* 40 mg per ml dalam *etanol P*.

Penampakan bercak Larutkan 0,2 g *ninhidrin P* dalam 100 ml campuran *butil alkohol P-asam asetat 2 N* (95:5).

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 20 mg *L-Sistein Hidroklorida Monohidrat BPFI*, larutkan dalam 10,0 ml air, tambahkan 10,0 ml

Larutan *N*-etilmaleimid, campur, diamkan larutan selama 5 menit sebelum digunakan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan hingga kadar 0,05 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan*, tambahkan 5,0 ml *Larutan N-etilmaleimid*. Diamkan selama 5 menit sebelum digunakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama 10 mg *L-Tirosin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 10 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan kering di udara. Kemudian semprot dengan *Penampak bercak*, keringkan lempeng pada suhu antara 100° dan 105° selama lebih kurang 15 menit. Amati bercak di bawah cahaya putih: kromatogram dari *Larutan kesesuaian sistem* menunjukkan dua bercak yang terpisah dengan baik; intensitas bercak sekunder pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak utama pada *Larutan baku*.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu iodum. Tambahkan 20 ml air dan 4 g *kalium iodida P*, campur hingga larut. Dinginkan larutan dalam tangas es, tambahkan 5 ml *asam hidroklorida 3 N* dan 25,0 ml *iodum 0,1 N LV*, tutup, diamkan di tempat gelap selama 20 menit dalam tangas es. Titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*. Mendekati titik akhir tambahkan 3 ml *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase sistein hidroklorida, $C_3H_7NO_2S.HCl$, dalam zat dengan rumus :

$$\left[\frac{(V_B - V_S) \times N \times F}{W} \right] \times 100$$

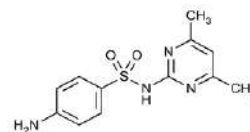
V_B dan V_S berturut-turut adalah volume titran dalam ml yang digunakan pada titrasi kembali blangko dan zat uji; N adalah normalitas titran dalam mEq per ml; F adalah faktor ekuivalen, 157,6 mg per mEq; W adalah bobot dalam mg zat uji.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SULFAMETAZIN

Sulfadimidn

Sulfamethazine



*N*¹-(4,6-Dimetil-2-pirimidinil)sulfanilamida [57-68-1]
C₁₂H₁₄N₄O₂S BM 278,33

Perubahan

Sulfametazin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, C₁₂H₁₄N₄O₂S, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk, putih sampai putih kekuningan; dapat menjadi gelap pada pemaparan terhadap cahaya; rasa agak pahit; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam eter; larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Sulfametazin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Pada 100 mg tambahkan 10 ml air dan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) secukupnya hingga memberikan warna merah muda pada kertas *fenoltalein P*. Tambahkan 5 tetes *tembaga(II) sulfat LP*: terbentuk endapan kuning hijau yang berubah menjadi coklat bila dibiarkan.

Perubahan

Keasaman Ekstraksi 3,0 g zat dalam 150 ml *air bebas karbon dioksida P* pada suhu 70° selama lebih kurang 5 menit, aduk sesekali agar tetap terbentuk suspensi. Dinginkan dengan cepat dalam tangas es hingga suhu 20°±0,5°, dengan pengadukan mekanik. Saring segera menggunakan pompa isap, tanpa pencucian keringkan endapan dengan saksama dengan pengisapan. Tambahkan 2 tetes *timoltalein LP* pada 25,0 ml filtrat dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Pada 25,0 ml filtrat kedua tambahkan 10 ml *asam hidroklorida P*. Dinginkan hingga 15° dan titrasi dengan *natrium nitrit 0,1 M LV* dengan cara seperti tertera pada *Titirasi Nitrimetri dalam Titrimetri <711>*.; perbedaan volume *natrium hidroksida 0,1 N* yang digunakan dengan volume *natrium nitrit 0,1 M* yang digunakan tidak lebih dari 0,5 ml.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g zat dalam campuran 20 ml air dan 5 ml *natrium hidroksida 1 N*; larutan jernih dan warna tidak lebih tua dari kuning pucat.

Jarak lebur <1021> Antara 197° dan 200°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan lebih kurang 1 g zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

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

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *aseton P*

Larutan baku Gunakan pelarut *aseton P*

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-metanol P-amonium hidroksida P* (17:6:5)

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 11.

Perubahan

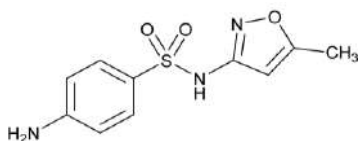
Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titration Nitrimetri* dalam *Titrimetri* <711>.

Tiap ml natrium nitrit 0,1 M setara dengan 27,83 mg C₁₂H₁₄N₄O₂S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SULFAMETOKSAZOL

Sulfamethoxazole



*N*¹-(5- metil-3-isoksazolil)sulfanilamida [723-46-6]
C₁₀H₁₁N₃O₃S BM 253,28

Sulfametoksazol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₁₀H₁₁N₃O₃S, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam eter, dan dalam kloroform; mudah larut dalam aseton dan dalam larutan natrium hidroksida encer; agak sukar larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Sulfametoksazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Sulfanilamida BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sulfametoksazol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 10 µg per ml dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sulfametoksazol BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%

C. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 2 ml *asam hidroklorida P*, tambahkan 3 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100) dan 1 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) yang mengandung 10 mg *2-naftol P* : terbentuk endapan merah jingga.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 168° dan 172°.

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Perubahan

Cemaran organik Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etanol P-n-heptana P-kloroform P-asam asetat glasial P* (25:25:25:7).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku A Larutkan 100 mg *Sulfametoksazol BPFI* dalam 0,10 ml *amonium hidroksida P*, encerkan dengan *metanol P* hingga 10,0 ml

Larutan baku B Larutkan 20 mg *Sulfanilamida BPFI* dan 20 mg *asam sulfanilat P* dalam 10 ml *amonium hidroksida P*, encerkan dengan *metanol P* hingga 100 ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml *amonium hidroksida P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Larutkan 100 mg zat dalam 0,10 ml *amonium hidroksida P*, encerkan dengan *metanol P* hingga 10,0 ml.

Penampak bercak Larutkan 100 mg *p-dimetilaminobenzaldehida P* dalam 1 ml *asam hidroklorida P* dan encerkan dengan *etanol P* hingga 100 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku A*, 25 µl *Larutan baku B*, dan 10 µl *Larutan uji* pada lempeng kromatografi, biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Harga R_f sulfametoksazol, sulfanilamida, dan asam sulfanilat berturut-turut lebih kurang 0,7; 0,5; dan 0,1. Bercak sulfanilamida atau asam sulfanilat yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan baku B*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 20 ml *asam asetat glasial P* dan 40 ml air, tambahkan 15 ml *asam hidroklorida P*. Dinginkan hingga 15°, dan segera titrasi dengan *natrium nitrit 0,1 M LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kalomel-platina.

Tiap ml *natrium nitrit 0,1 M*
setara dengan 25,33 mg $C_{10}H_{11}N_3O_3S$

Perubahan

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

TABLET TELMISARTAN

Telmisartan Tablets

Tablet Telmisartan mengandung Telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Telmisartan BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Telmisartan BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Disolusi uji 1*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Telmisartan BPFI*.

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

Perubahan

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,5* yang dibuat dengan melarutkan 13,61 g *kalium dihidrogen fosfat P* dalam 800 ml air, atur pH hingga 7,5 dengan

penambahan *natrium hidroksida 2 N* dan encerkan dengan air hingga 1 liter.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 44 mg *Telmisartan BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Encerkan larutan ini dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,011 mg per ml.

Larutan uji (Untuk tablet mengandung 20 mg) Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Media disolusi (1:2)*.

Larutan uji (Untuk tablet mengandung 40 mg) Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Media disolusi (1:4)*.

Larutan uji (Untuk tablet mengandung 80 mg) Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Media disolusi (1:8)*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 296 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_u}{A_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{D}\right) \times \left(\frac{V}{L}\right) \times 100$$

A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 900 ml; D adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; dan L adalah kandungan telmisartan yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{33}H_{30}N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tambahan persyaratan

UJI 2

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

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Timbang sejumlah *kalium dihidrogen fosfat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 2,72 g per liter. Tambahkan 2 ml *trietilamina P* per liter larutan. Atur pH hingga 2,4 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-dapar (40:60)*. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Telmisartan BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *metanol P* hingga 50% volume total labu. Lakukan sonikasi untuk melarutkan, dinginkan sampai suhu ruang dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,44 mg per ml.

Larutan baku Ukur saksama sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang $L/900$ mg per ml. L adalah jumlah telmisartan dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 μm dan buang 3 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi di lengkapi dengan detektor 298 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama tidak kurang dari 1,6 kali waktu retensi telmisartan. Hitung persentase telmisartan, $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L} \right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak telmisartan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Telmisartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 900 ml; L adalah jumlah telmisartan dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) telmisartan, $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 5 μl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase setiap cemaran dalam tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respon puncak telmisartan dalam *Larutan uji*.

Perubahan

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

Pengencer Buat larutan *natrium hidroksida* 0,005 *N* dalam *metanol P*.

Dapar Timbang sejumlah *ammonium dihidrogen fosfat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 2,0 g per liter. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat* 1 *M*.

Fase gerak Campuran *metanol P-dapar* (70:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Telmisartan BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Telmisartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,8 mg per ml dan 0,1 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,11 mg per ml dan 0,013 mg per ml. Saring larutan menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,45 μm .

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 20 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan *Pengencer* lebih kurang 80% volume labu. Kocok hingga tablet hancur dan sonikasi lebih kurang 10 menit. Dinginkan pada suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan campur. Saring larutan menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,45 μm . Encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,11 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 298 nm dan kolom 4,0 mm x 4 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μm . Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak telmisartan dan senyawa sejenis A telmisartan tidak kurang dari 3; faktor ikutan puncak telmisartan tidak lebih dari 2,0; faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung

persentase telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, dalam tablet dengan rumus:

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

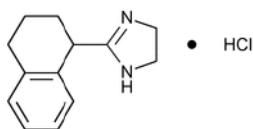
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Telmisartan BPFI* dalam *Larutan baku*; C_U adalah kadar telmisartan dalam *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

Tambahan persyaratan

Penandaan Jika melakukan *Disolusi uji 2*, pada etiket cantumkan “Disolusi uji 2”.

TETRAHIDROZOLIN HIDROKLORIDA Tetrahydrozoline Hydrochloride



2-(1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolin monohidroklorida [522-48-5]

$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$

BM 236,74

Tetrahidrozolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Padatan putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 256° , disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Perubahan

Baku pembeding *Tetrahidrozolin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (250 μg per ml) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tetrahidrozolin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada

panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm dan 271 nm berbeda tidak lebih dari 4,0%.

C. Larutan zat (1 dalam 200) menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 400 mg dalam 23 ml air dan tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N*.

Perubahan

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P-air* (8:1:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 3, semprot dengan *hidrogen peroksida LP* [Catatan Tutup lempeng dengan kaca untuk memperlambat hilangnya bercak.]

Perubahan

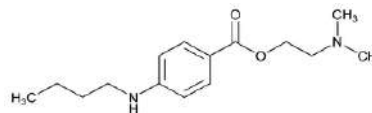
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, larutkan dalam 60 ml *asam asetat glasial P*, panaskan jika perlu. Tambahkan 5 ml *anhidrida asetat P*, 5 ml *raksa(II) asetat LP* dan 3 tetes *merah kuinaldin LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N LV* setara dengan 23,67 mg $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TETRAKAIN

Tetracaine



Perubahan

2-(Dimetilamino)etil p-(butilamino)benzoat [94-24-6] $C_{15}H_{24}N_2O_2$ BM 264,36

Tetrakain mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{15}H_{24}N_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Zat padat seperti lilin putih atau kuning muda.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam eter, dalam benzena, dan dalam kloroform.

Perubahan

Baku pembanding *Tetrakain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida *P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Tetrakain BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin; *Asam Aminobenzoat BPFI*. *Senyawa Sejenis B Tetrakain BPFI*. *Senyawa Sejenis C Tetrakain BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 41° dan 46°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida *P* selama 18 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar 50 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah asam 4-(butilamino)-benzoat dalam metanol *P* hingga kadar 0,2 mg per ml.

Prosedur Lakukan kromatografi lapis tipis seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng silika gel 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak kloroform *P*-metanol *P*-isopropilamino *P* (98:7:2) hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan kering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* kecuali bercak utama, tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku* (0,4%) dan jumlah intensitas bercak seperti ini tidak lebih dari 0,8%.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A, *Larutan B*, *Larutan C*, *Fase gerak*, dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tetrakain Hidroklorida BPFI*, *Senyawa Sejenis B Tetrakain BPFI*, *Senyawa Sejenis C Tetrakain BPFI*,

dan *Asam Aminobenzoat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar tetrakain hidroklorida lebih kurang 4,6 µg per ml dan kadar masing-masing senyawa sejenis dan asam aminobenzoat lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°, “autosampler” pada 4°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
3	80	20
18	40	60
23	40	60
23,1	80	20
28	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara tetrakain dan senyawa sejenis B tetrakain tidak kurang dari 5,0; simpangan baku relatif tetrakain pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. [Catatan Waktu retensi relatif lihat pada Tabel.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam aminobenzoat, senyawa sejenis B tetrakain, dan senyawa sejenis C tetrakain dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{264,36}{300,82}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis lain dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Tetrakain Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; 264,36 adalah

berat molekul tetrakain dan 300,82 adalah berat molekul tetrakain hidroklorida. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Asam aminobenzoat	0,3	0,4
Tetrakain hidroklorida	1	-
Senyawa sejenis B tetrakain	1,7	0,4
Senyawa sejenis C tetrakain	2,1	0,4
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,4
Total cemaran	-	0,8

Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Persiapkan Larutan baku dan Larutan uji segera sebelum digunakan atau simpan pada suhu 2°-8° dan terlindung cahaya.]

Larutan A Buat larutan 1,36 g per liter kalium fosfat monobasa P dalam air yang dibuat sebagai berikut: larutkan 1,36 g kalium fosfat monobasa P dalam 600 ml air dan tambahkan 0,5 ml asam fosfat P. Encerkan dengan air hingga 1 liter.

Larutan B Gunakan asetoniitril P.

Larutan C Encerkan asam hidroklorida P hingga kadar 1,0 ml per liter.

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

Pengencer Campuran asetoniitril P-Larutan C (20:80).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Tetrakain Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,46 mg per ml. Sonikasi selama 5 menit.

Larutan baku Pipet sejumlah Larutan baku persediaan, encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,046 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Sonikasi selama 5 menit.

Larutan uji Pipet sejumlah Larutan uji persediaan, encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°, suhu “autosampler” pada 4°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
3	80	20
18	40	60
23	40	60
23,1	80	20
28	80	20

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tetrakain, C₁₅H₂₄N₂O₂, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{264,36}{300,82}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Tetrakain Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang; 264,36 adalah berat molekul tetrakain dan 300,82 adalah berat molekul tetrakain hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TETRAKAIN HIDROKLORIDA

Tetracaine Hydrochloride

2-(Dimetilamino)etil p-(butilamino)benzoat monohidroklorida [136-47-0]

C₁₅H₂₄N₂O₂.HCl

BM 300,82

Perubahan

Tetrakain hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₅H₂₄N₂O₂.HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk, hablur, halus, putih; tidak berbau; rasa sedikit pahit diikuti rasa kebas; bersifat higroskopis. Larutan bersifat netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; tidak larut dalam benzena dan dalam eter. Melebur pada lebih kurang 148°. Pada 2 polimorfis yang lain dapat melebur masing-masing pada lebih kurang 134° dan 139°. Campuran 2 bentuk polimorfis tersebut dapat melebur antara 134° sampai 147°.

Perubahan

Baku pembanding *Tetrakain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida *P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis B Tetrakain BPFI. Senyawa Sejenis C Tetrakain BPFI. Asam Aminobenzoat BPFI.*

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tetrakain Hidroklorida BPFI*.

B. Larutan 100 mg zat dalam 5 ml air menunjukkan reaksi Klorida cara A, B dan C seperti tertera pada Uji identifikasi umum <291>.

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

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Perubahan

Syarat lain Jika pada etiket tertera *Tetrakain hidroklorida steril*, memenuhi syarat uji Sterilitas <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> Tidak lebih dari 0,7 unit Endotoksin FI per mg tetrakain hidroklorida, jika pada etiket tertera tetrakain hidroklorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Tetrakain Hidroklorida untuk Injeksi*.

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 50 mg per ml.

Larutan baku dan **Prosedur** Lakukan seperti tertera pada *Tetrakain*, mulai dari "Buat Larutan baku"

Tambahan persyaratan

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

Dapar, Fase gerak, Pengencer, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tetrakain Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis B Tetrakain BPFI, Senyawa Sejenis C Tetrakain BPFI*, dan *Asam Aminobenzoat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,004 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam aminobenzoat, senyawa sejenis B tetrakain, dan senyawa sejenis C tetrakain dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis lain dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Tetrakain Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Asam aminobenzoat	0,3	0,4
Tetrakain hidroklorida	1	-
Senyawa sejenis B tetrakain	1,7	0,4
Senyawa sejenis C tetrakain	2,1	0,4
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,4
Total cemaran	-	0,8

Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan *Persiapkan Larutan baku dan Larutan uji segera sebelum digunakan atau simpan pada suhu 2-8 ° dan terlindung cahaya.*]

Dapar Buat larutan 1,36 g per liter *kalium fosfat monobasa P* dalam air yang dibuat sebagai berikut: larutkan 1,36 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 600 ml air dan tambahkan 0,5 ml *asam fosfat P*. Encerkan hingga 1 liter.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Dapar* dan *asetonitril P* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi*.

Pengencer Campuran air-asetonitril *P* (80:20).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Tetrakain Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Sonikasi selama 5 menit.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Sonikasi selama 5 menit.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per ml.

Sistem kromatografi *Kromatograf cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°, suhu “autosampler” pada 4°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Dapar (%)	Asetonitril (%)
0	80	20
3	80	20
18	40	60
23	40	60
23,1	80	20
28	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tetrakain hidroklorida, $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$, dalam zat dengan rumus:

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

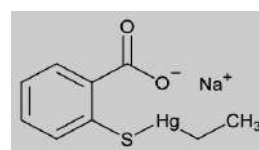
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Tetrakain Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan injeksi, pada etiket dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan injeksi atau sediaan steril lainnya.

TIMEROSAL

Thimerosal



Etil (natrium o-merkaptobenzoato) merkuri [54-64-8]

$C_9H_9HgNaO_2S$

BM 404,81

Perubahan

Timerosal mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_9H_9HgNaO_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, warna krem muda; berbau khas lemah; dipengaruhi oleh cahaya; pH larutan zat (1 dalam 100) lebih kurang 6,7.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam eter; larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Timerosal BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Timerosal BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Timerosal BPFI*.

B. Pada larutan zat (1 dalam 100) tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP*: terbentuk endapan kuning pucat.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P hingga bobot tetap.

Hilangkan persyaratan

Zat larut dalam eter Residu tidak lebih dari 4 mg (0,8%); lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama 500 mg zat, kocok dengan 20 ml *etil eter anhidrat P* selama 10 menit. Saring, uapkan eter dalam wadah yang telah ditara, keringkan residu dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* dan timbang.

Perubahan

Ion raksa Tidak lebih dari 0,70%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut:

Pereaksi iodida Larutkan 33,20 g kalium iodida P dalam 75 ml air di dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan air sampai tanda. Larutan dibuat segar, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *raksa(II) klorida*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar lebih kurang 95 µg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan uji A Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji B Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku*, encerkan hingga kadar timerosal lebih kurang 1 mg per ml dan kadar *raksa(II) klorida P* lebih kurang 9,5 µg per ml.

Prosedur [Catatan Lindungi larutan dari cahaya sebelum pengukuran serapan.] Tandai 5 labu tentukur 10-ml dengan C, D, E, F, dan R. Pipet 5 ml *Larutan uji A* ke dalam labu tentukur C dan D, pipet 5 ml *Larutan uji B* ke dalam labu tentukur E dan F dan pipet 5 ml air ke dalam labu R. Encerkan labu C dan E dengan air sampai tanda. Encerkan labu D, F, dan R dengan *Pereaksi iodida* sampai tanda. Ukur serapan ion tetraiodomerkurat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 323 nm (diperoleh dari penetapan yang serupa yang disiapkan dengan mencampur 1,0 ml *Larutan baku* dengan 5,0 ml *Pereaksi iodida*, encerkan dengan air hingga 10,0 ml), gunakan air sebagai blangko. Rekam serapan larutan yang ada dalam labu C, D, E, F dan R berturut-turut sebagai A_C , A_D , A_E , A_F , dan A_R . Hitung persentase ion raksa dalam zat dengan rumus :

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{200,59}{271,50}\right) \times 100$$

A_U adalah serapan *Larutan uji* yang diperoleh dari persamaan: $A_U = (A_D - A_R - A_C)$; A_S adalah serapan *Larutan baku* yang diperoleh dari persamaan: $A_S = (A_F - A_R - A_E - A_U)$; C_S adalah kadar *raksa(II) klorida* dalam mg per ml *Larutan uji B*; C_U adalah

kadar timerosal dalam mg per ml *Larutan uji B* berdasarkan bobot yang ditimbang; 200,59 adalah bobot atom raksa; 271,50 adalah bobot molekul *raksa(II) klorida*.

Hilangkan persyaratan

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*; warna larutan tidak lebih tua dari warna *Larutan padanan J*.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A Pada 2 liter air tambahkan 1,0 ml *asam trifluoroasetat P* hingga kadar 0,05%.

Fase gerak Campuran *metanol P-Larutan A* (60:40).

Larutan persediaan 1 Timbang saksama sejumlah *Timerosal BPFI*, larutkan dan encerkan hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan persediaan 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Timerosal BPFI*, larutkan dan encerkan dengan campuran *metanol P-air* (90:10) hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan persediaan 2*, encerkan hingga kadar lebih kurang 0,25 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan persediaan 1* dan *Larutan persediaan 2*, encerkan hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 222 nm dan kolom 2,1 mm × 10 cm yang berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 2 µm. Pertahankan suhu "autosampler" pada 4°. Laju alir lebih kurang 0,35 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak timerosal dan senyawa sejenis A timerosal tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak senyawa sejenis A timerosal dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Senyawa Sejenis A Timerosal BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar

timerosal dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas
Asam tiosalisilat	0,36	0,10
Timerosal	1,0	-
Senyawa sejenis A timerosal	1,3	0,10
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%

Perubahan

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

Larutan A Pada 2 liter air tambahkan 1,0 ml *asam trifluoroasetat P* hingga diperoleh kadar 0,05%.

Fase gerak Campuran *metanol P-Larutan A* (60:40).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Timerosal BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan hingga kadar 25 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 25 µg per ml. [Catatan Buat *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kadar tidak lebih dari ± 10% dari kadar yang telah diperkirakan.]

Larutan cemaran persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Timerosal BPFI*, larutkan dan encerkan dengan campuran *metanol P-air* (90:10) hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* dan *Larutan cemaran persediaan*, encerkan hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 222 nm dan kolom 2,1 mm × 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 2 µm. Pertahankan suhu "autosampler" pada 4°. Laju alir lebih kurang 0,35 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak timerosal dan senyawa sejenis A timerosal tidak kurang dari 3,5; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *prosedur*: faktor ikutan puncak timerosal tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%. [Catatan Waktu retensi relatif timerosal dan senyawa sejenis A timerosal berturut-turut 1,0 dan 1,3.]

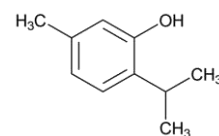
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase timerosal, $C_9H_9HgNaO_2S$, dalam zat, dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Timerosal BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar timerosal dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TIMOL Thymol



p-Simen-3-ol [89-83-8]

$C_{10}H_{14}O$

BM 150,22

Timol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{10}H_{14}O$.

Pemerian Hablur tidak berwarna kadang-kadang berbentuk besar-besar, atau serbuk hablur putih; bau aromatis seperti bau timi; rasa pedas. Dipengaruhi cahaya. Larutan dalam etanol netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam minyak zaitun; larut dalam asam asetat glisial, dalam minyak lemak dan atsiri.

Tambahan persyaratan

Baku pembanding *Timol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin

Perubahan Identifikasi

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

B. Memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur dan Suhu Lebur <1021>*.

Jarak lebur <1021> Antara 48° dan 51°, tetapi apabila dilebur, timol tetap cair pada suhu yang lebih rendah.

Sisa tidak menguap Tidak lebih dari 0,05%, lakukan penetapan menggunakan lebih kurang 2 g zat yang ditimbang saksama, uapkan di atas tangas uap dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

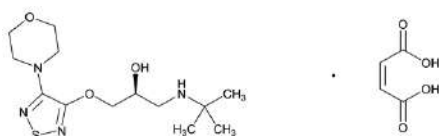
Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu iodum 250 ml dan larutkan dalam 25 ml *natrium hidroksida 1 N*. Tambahkan 20 ml larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 2) panas dan segera titrasi dengan *brom 0,1 N LV* hingga 1 ml-2 ml sebelum titik akhir yang telah diperhitungkan. Panaskan larutan hingga suhu antara 70° dan 80°, tambahkan 2 tetes *jingga metil LP* dan lanjutkan titrasi secara perlahan, goyang kuat setelah setiap penambahan. Jika warna jingga metil menjadi pucat, tambahkan 2 tetes *brom 0,1 N LV*, kocok selama 10 detik, tambahkan 1 tetes *jingga metil LP*, kocok kuat. Bila larutan menjadi merah lanjutkan titrasi tetes demi tetes sambil dikocok, hingga warna hilang. Ulangi penambahan titran dan *jingga metil LP* bergantian hingga warna merah hilang setelah penambahan *jingga metil LP*.

Tiap ml *brom 0,1 N LV*
setara dengan 3,755 mg $C_{10}H_{14}O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TIMOLOL MALEAT Timolol Maleate



Garam (-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanolmaleat (1:1) [26921-17-5]

$C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$

BM 432,49

Perubahan

Timolol Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk; putih hingga praktis putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol, dan dalam metanol; agak sukar larut dalam kloroform dan dalam

propilen glikol; tidak larut dalam eter dan dalam sikloheksana.

Perubahan

Baku pembanding *Timolol Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Timolol Maleat BPFI. Senyawa Sejenis C Timolol Maleat BPFI. Senyawa Sejenis D Timolol Maleat BPFI. Senyawa Sejenis E Timolol Maleat BPFI. Senyawa Sejenis F Timolol Maleat BPFI.*

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 25 µg per ml dalam *asam hidroklorida 0,12 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Timolol Maleat BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 294 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Tambahan persyaratan

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

Rotasi jenis <1081> Antara -11,7° dan -12,5°, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per ml dalam *asam hidroklorida 1,0 N* dengan menggunakan sumber cahaya lampu raksa pada 405 nm.

pH <1071> Antara 3,8 dan 4,3; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 20 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (80:20:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Timolol Maleat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang sebagai berikut: 200 µg per ml (*Larutan baku A* = 0,4% dari zat uji); 100 µg per ml (*Larutan baku B* = 0,2% dari

zat uji) dan 50 µg per ml (*Larutan baku C* = 0,1% dari zat uji).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 10,0 ml *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan encerkan *Larutan baku* (A, B dan C) pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan totolan mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi uap iodium selama 2 jam dan amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan intensitas bercak selain bercak utama *Larutan uji*, kecuali bercak anion maleat, dengan bercak utama *Larutan baku*: tidak ada bercak lain yang intensitasnya lebih kuat dari bercak utama *Larutan baku A* (0,4%) dan jumlah intensitas semua bercak lain, kecuali bercak lain yang intensitasnya lebih lemah dari bercak utama *Larutan baku C*: tidak lebih dari 1,0%.

Tambahan persyaratan

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

Larutan A, *Larutan B*, *Fase gerak*, dan *Pengencer*, lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Timolol Maleat BPFI*, *Senyawa Sejenis B Timolol Maleat BPFI*, *Senyawa Sejenis C Timolol Maleat BPFI*, *Senyawa Sejenis D Timolol Maleat BPFI*, *Senyawa Sejenis E Timolol Maleat BPFI*, dan *Senyawa Sejenis F Timolol Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 µg per ml; 4 µg per ml; 4 µg per ml; 4 µg per ml; 4 µg per ml; dan 4 µg per ml. Jika perlu sonikasi selama 0,5 menit.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Timolol Maleat BPFI*, *Senyawa Sejenis B Timolol Maleat BPFI*, *Senyawa Sejenis C Timolol Maleat BPFI*, *Senyawa Sejenis D Timolol Maleat BPFI*, *Senyawa Sejenis E Timolol Maleat BPFI*, dan *Senyawa Sejenis F Timolol Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang masing-masing 100 µg per ml. [Catatan Buat dalam keadaan segar dan analisa sesegera mungkin karena *Senyawa Sejenis E Timolol Maleat BPFI* cepat terdegradasi.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 295 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 2,6 µm. Laju alir lebih kurang 0,4 ml per menit. Pertahankan suhu "*autosampler*" pada 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	84	16
2,4	84	16
8	20	80
8,1	84	16
11	84	16

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak timolol dan senyawa sejenis *D timolol* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran spesifik dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak cemaran yang sesuai dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar baku pembanding yang sesuai dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar timolol maleat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran tidak spesifik dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran tidak spesifik dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak timolol dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Timolol Maleat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar timolol maleat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B timolol	0,5	0,4
Senyawa sejenis D timolol	0,8	0,4
Timolol maleat	1,0	-
Senyawa sejenis E timolol	1,4	0,4
Senyawa sejenis C timolol	1,8	0,4
Senyawa sejenis F timolol	2,0	0,4
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

Perubahan

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

Larutan A Encerkan 0,5 ml asam trifloroasetat P dengan 1000 ml air.

Larutan B Encerkan 0,5 ml asam trifloroasetat P dengan 1000 ml asetonitril P.

Pengencer Campuran metanol P-air (60:40).

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Timolol Maleat BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Timolol Maleat BPFI dan Senyawa sejenis D Timolol Maleat BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar berturut-turut lebih kurang 100 µg per ml dan 10 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 295 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 2,6 µm. Laju alir lebih kurang 0,4 ml per menit. Pertahankan suhu "autosampler" pada 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	84	16
2,4	84	16
8	20	80
8,1	84	16
11	84	16

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak timolol dan senyawa sejenis D timolol tidak kurang dari 2. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,5 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase timolol maleat, $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak timolol dari Larutan uji dan Larutan baku. C_S adalah kadar Timolol Maleat BPFI dalam µg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar timolol maleat dalam µg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TIOPENTAL NATRIUM UNTUK INJEKSI Thiopental Sodium for Injection

Tiopental Natrium untuk Injeksi adalah campuran steril tiopental natrium dan natrium karbonat anhidrat sebagai dapar. Mengandung, $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding Tiopental BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, lakukan pengerjaan pada tempat kering. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Tambahan persyaratan

Identifikasi

A. Timbang serbuk natrium tiopental untuk injeksi setara 500 mg natrium tiopental, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 10 ml air. Tambahkan 10 ml asam hidroklorida 3 N dan ekstraksi dua kali masing-masing dengan 25 ml kloroform P. Uapkan gabungan ekstrak kloroform sampai kering. Tambahkan 10 ml eter P, uapkan kembali, keringkan pada suhu 105° selama 2 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang telah didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Tiopental BPFI.

B. Pijarkan serbuk natrium tiopental untuk injeksi setara dengan lebih kurang 500 mg natrium tiopental: menunjukkan reaksi Natrium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Tambahan persyaratan

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kesempurnaan melarut <901> Campur 800 mg zat dengan 10 ml air bebas karbon dioksida P: setelah 1 menit, larutan jernih dan bebas dari zat padat yang tidak terlarut.

Larutan terkonstitusi Pada saat akan digunakan, memenuhi syarat Larutan terkonstitusi seperti tertera pada Injeksi.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per mg tiopental natrium.

Tambahan persyaratan

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 10,2 dan 11,2; lakukan penetapan menggunakan larutan yang digunakan untuk uji *Kesempurnaan melarut*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi* dan *Logam berat* dalam *Tiopental Natrium*. Juga memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71>, *Keseragaman Sediaan* <911>, dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Perubahan

Penetapan kadar

Pengencer Timbang sejumlah natrium hidroksida, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 4 g per liter.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiopental BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah serbuk dari 10 wadah natrium tiopental untuk injeksi, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar natrium tiopental 5 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Pengencer* sebagai blangko pada panjang gelombang serapan maksimum 304 nm. Hitung persentase natrium tiopental, $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$, dalam natrium tiopental untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{264,32}{242,34}\right) \times 100$$

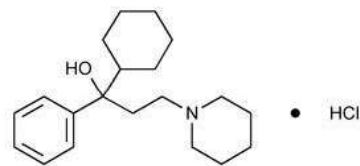
A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Tiopental BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar tiopental natrium dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 264,32 adalah bobot molekul tiopental natrium dan 242,34 adalah bobot molekul tiopental.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

TRIEKSIFENIDIL HIDROKLORIDA

Trihexyphenidyl Hydrochloride



(±)- α -Sikloheksil- α -fenil-1-piperidinpropanol hidroklorida [52-49-3]

$C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$

BM 337,93

Triheksifenidil Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih; bau lemah; melebur pada suhu lebih kurang 250°.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Perubahan

Baku pembanding *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Triheksifenidil BPFI*.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B, dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Tambahan persyaratan

pH <1071> Antara 5,2 dan 6,2; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 10 mg per ml.

Hilangkan persyaratan

Klorida Tidak kurang dari 10,3% dan tidak lebih dari 10,7% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan;

lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1,2 g zat, larutkan dalam campuran 50 ml metanol P, 5 ml asam asetat glasial P dan 5 ml air. Tambahkan 3 tetes kuning eosin Y LP. Aduk dengan pengaduk magnetik dan titrasi dengan perak nitrat 0,1 N LV hingga suspensi berwarna jingga kekuningan yang terjadi selama titrasi berubah dengan tajam menjadi merah.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 3,545 mg Cl

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran heksana P-isopropilamina P (98:2).

Penampak bercak Larutkan 800 mg bismut subnitrat P dalam campuran 40 ml air dan 10 ml asam asetat glasial P (larutan A). Larutkan 8 g kalium iodida P dalam 20 ml air (larutan B). Campur sejumlah volume sama larutan A dan larutan B.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Triheksifenidil Hidroklorida BPFI, larutkan dalam campuran kloroform P-isopropilamina P (98:2) hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan campuran kloroform P-isopropilamina P (98:2) hingga kadar lebih kurang 500 µg per ml (Larutan baku A) dan 250 µg per ml (Larutan baku B).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran kloroform P-isopropilamina P (98:2) hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan uji, Larutan baku A, dan Larutan baku B pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah terisi dengan Fase gerak, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan Fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan Penampak bercak kemudian dengan larutan natrium nitrit P (4 dalam 100). Bandingkan intensitas bercak lain kromatogram Larutan uji dengan bercak utama Larutan baku. Tidak ada bercak sekunder kromatogram Larutan uji yang lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama Larutan baku B (0,5%) dan jumlah intensitas seluruh bercak selain bercak utama dari Larutan uji tidak lebih dari 1,0%.

Tambahan persyaratan

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

Fase gerak dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Triheksifenidil Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah Larutan baku persediaan, encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Triheksifenidil Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan Larutan baku persediaan hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak triheksifenidil dan senyawa sejenis A triheksifenidil tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%; perbandingan "Signal to noise" tidak kurang dari 50. [Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; r_s adalah respons puncak triheksifenidil hidroklorida dari Larutan baku; C_s adalah kadar Triheksifenidil Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku dan C_U adalah kadar triheksifenidil dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel. Abaikan puncak lebih kecil dari 0,02%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A triheksifenidil	0,47	0,5
Triheksifenidil	1,0	-
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Perubahan

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

Larutan A Tambahkan 0,2 ml trietilamina P dalam 200 ml air dan campur. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Campuran asetonitril P-Larutan A (75:25). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah **Triheksifenidil Hidroklorida BPFI** larutkan dan encerkan dengan **asetonitril P**, hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan **asetonitril P** hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi **L1** dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur**: efisiensi kolom ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1300 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 3 kali waktu retensi **triheksifenidil** dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase **triheksifenidil hidroklorida**, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, dalam zat dengan rumus:

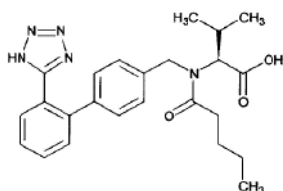
$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari **Larutan uji** dan **Larutan baku**; C_S adalah kadar **Triheksifenidil Hidroklorida BPFI** dalam mg per ml **Larutan baku**; C_U adalah kadar **triheksifenidil hidroklorida** dalam mg per ml **Larutan uji** berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

VALSARTAN

Valsartan



Perubahan

N-[*p*-(*o*-1*H*-Tetrazol-5-ilfenil)benzil]-*N*-valeril-*L*-Valin [137862-53-4]

$C_{24}H_{29}N_5O_3$

BM 435,52

Valsartan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{29}N_5O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Tambahan persyaratan

Pemerian Serbuk higroskopis, putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol mutlak; sukar larut dalam metilena klorida.

Perubahan

Baku pembanding **Valsartan BPFI**; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. **Senyawa Sejenis A Valsartan BPFI**. **Senyawa Sejenis B Valsartan BPFI**. **Senyawa Sejenis C Valsartan BPFI**.

Identifikasi

A. Spektrum serapan infra merah zat yang didispersikan dalam **minyak mineral P**, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada **Valsartan BPFI**.

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

Serapan Ukur serapan larutan zat (1 dalam 20 ml **metanol P**) pada panjang gelombang 420 nm. Serapan dibagi ketebalan sel tidak lebih dari 0,02.

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Perubahan

Uji batas Senyawa sejenis A Valsartan Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara **Kromatografi cair kinerja tinggi** seperti tertera pada **Kromatografi** <931>.

Fase gerak Buat campuran *n* **heksana P**- *isopropil alkohol P*-*asam trifloroasetat P* (850:150:1). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah **Senyawa sejenis A Valsartan BPFI**, larutkan dan encerkan dengan **Fase gerak** hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan **Fase gerak** hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Lakukan sonikasi selama 5 menit.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah **Valsartan BPFI** dan **Senyawa Sejenis A Valsartan BPFI**, larutkan dan encerkan dengan **Fase**

gerak hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,04 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L40 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A valsartan dan valsartan tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif senyawa sejenis A valsartan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A valsartan dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A valsartan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Valsartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar valsartan dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Tambahan persyaratan

Uji batas senyawa sejenis B valsartan, senyawa sejenis C valsartan dan senyawa sejenis lainnya

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Valsartan BPFI*, *Senyawa Sejenis B Valsartan BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Valsartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* kecuali gunakan detektor 225 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B valsartan dan valsartan tidak kurang dari 1,8; simpangan baku relatif puncak senyawa sejenis B valsartan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0% dan simpangan baku relatif puncak valsartan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B valsartan dan senyawa sejenis C valsartan dalam zat dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis B valsartan atau senyawa sejenis C valsartan dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis B valsartan atau senyawa sejenis C valsartan dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa sejenis B Valsartan BPFI* atau *Senyawa sejenis C Valsartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar valsartan dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak valsartan dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Valsartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar valsartan dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Senyawa sejenis B valsartan	0,2
Senyawa sejenis C valsartan	0,1
Cemaran lain	0,1
Total cemaran	0,3

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran asetonitril *P-asam asetat glasial* *P-air* (500:1:500). Saring dan aaudrakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Valsartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 3,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak valsartan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Valsartan BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar valsartan dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali, terlindung dari panas dan kelembaban.

ZINK KLORIDA Zinc Chloride

Zink Klorida [7646-85-7]

$ZnCl_2$

BM 136,29

Zink Klorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $ZnCl_2$.

Perubahan

Pemerian Serbuk hablur atau granul hablur; putih atau hampir putih, tidak berbau. Dapat berupa massa seperti porselen atau berbentuk silinder. Sangat mudah mencair. *Larutan zat 100 mg per ml* bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam gliserin. Larutan dalam air atau dalam etanol biasanya agak keruh, tetapi kekeruhan hilang jika ditambahkan sedikit asam hidroklorida.

Identifikasi Larutan zat menunjukkan reaksi *Zink dan Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Oksiklorida Larutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air, tambahkan 20 ml *etanol P* dan campur. Pada 10 ml larutan, tambahkan 0,30 ml *asam hidroklorida 1,0 N*: larutan menjadi jernih.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; larutkan 1,0 g zat dalam 30 ml air: 20 ml larutan mengandung sulfat tidak lebih dari 0,20 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Perubahan

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 1,0% larutkan 2,0 g zat dalam lebih kurang 150 ml air dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan sejumlah *amonium sulfida LP* hingga zink mengendap sempurna, encerkan dengan air sampai tanda. Saring dengan penyaring kering dan buang sejumlah volume filtrat pertama. Pada 100 ml filtrat tambahkan 5 tetes

asam sulfat P, uapkan hingga kering dan pijarkan: bobot residu tidak lebih dari 10 mg.

Perubahan

Garam amonium Pada 5 ml larutan zat (100 mg per ml) tambahkan *natrium hidroksida 1 N* sampai endapan yang mula-mula terbentuk larut kembali, hangatkan larutan: tidak terjadi bau amoniak.

Perubahan

Timbal <401> Tidak lebih dari 50 bpj; larutkan 500 mg zat dalam 5 ml air dan pindahkan larutan ke dalam tabung pembanding warna (A). Tambahkan 15 ml larutan *kalium sianida P* (100 mg per ml). Campur dan biarkan hingga larutan jernih. Masukkan 5 ml air ke dalam tabung pembanding warna yang serupa (B), tambahkan 2,50 ml *Larutan baku timbal* seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371> dan 15 ml larutan *kalium sianida P* (1 dalam 10). Pada masing-masing tabung (A dan B) tambahkan 0,1 ml *natrium sulfat LP*. Campur dan biarkan selama 5 menit. Amati dengan latar belakang warna putih: larutan A tidak lebih gelap dari larutan B.

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 12 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam lebih kurang 500 ml air, tambahkan 12 g *amonium klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 100 ml air, 10 ml *dapar amonium hidroksida-amonium klorida LP* dan 1 ml larutan *hitam eriokrom P* 0,5 mg per ml. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru tua.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 6,815 mg $ZnCl_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ZINK SULFAT Zinc Sulfate

Perubahan

$ZnSO_4 \cdot xH_2O$

Asam sulfat, garam zink (1:1), hidrat

Zink sulfat anhidrat [7733-02-0]

BM 161,44

Zink sulfat monohidrat

BM 179,46

Zink sulfat heptahidrat [7446-20-0]

BM 287,56

Zink Sulfat mengandung satu atau tujuh molekul air hidrat. Zink Sulfat monohidrat mengandung tidak kurang dari 89,0% dan tidak lebih dari 90,4%, $ZnSO_4$, setara dengan tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $ZnSO_4 \cdot H_2O$, dan zink sulfat heptahidrat mengandung tidak kurang dari 55,6% dan

tidak lebih dari 61,0%, ZnSO_4 , setara dengan tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 108,7%, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Pemerian Hablur transparan atau jarum-jarum kecil; serbuk hablur atau butir; tidak berwarna; tidak berbau; larutan memberikan reaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam gliserol; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan menunjukkan reaksi *Zink dan Sulfat*, seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman Penambahan *jingga metil LP* ke dalam larutan yang mengandung setara dengan 28 mg per ml ZnSO_4 : tidak terjadi warna merah muda.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 0,9%; larutkan setara dengan 1,12 g, ZnSO_4 , dalam lebih kurang 150 ml air, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan *amonium sulfida LP* secukupnya hingga zink mengendap sempurna, encerkan dengan air sampai tanda. Campur dan saring melalui kertas saring kering, buang sejumlah filtrat pertama. Pada 100 ml filtrat berikutnya, tambahkan beberapa tetes *asam sulfat P*, uapkan dalam cawan yang telah ditara hingga kering, pijarkan: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 14 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan setara dengan 215 mg, ZnSO_4 , dalam 35 ml air.

Perubahan

Timbal <401> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan sejumlah zat setara dengan 250 mg, ZnSO_4 , dalam 5 ml air, masukkan ke dalam tabung pembanding warna A. Tambahkan 10 ml larutan *kalium sianida P* (1 dalam 10), campur dan biarkan hingga jernih. Pada tabung pembanding warna yang lain (B) masukkan 5 ml air, tambahkan 0,50 ml *Larutan baku timbal* (seperti tertera pada *Uji Batas Loqam Berat* <371> dan 10 ml larutan *kalium sianida P* (1 dalam 10). Pada Masing-masing tabung tambahkan 0,1 ml *natrium sulfida LP*. Campur isi masing-masing tabung dan biarkan selama 5 menit, amati dengan arah tegak lurus tabung dengan dasar putih: warna larutan dalam tabung A tidak lebih gelap dari warna larutan dalam tabung B.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah zat setara lebih kurang 170 mg, ZnSO_4 , larutkan dalam 100 ml air. Tambahkan 5 ml larutan *Dapar amonium hidroksida-amonium klorida LP* dan 0,1 ml *hitam eriokrom LP*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru tua.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 8,072 mg ZnSO_4

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

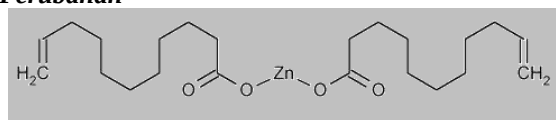
Tambahan persyaratan

Penandaan Pada etiket dinyatakan bentuk monohidrat atau heptahidrat. Pada etiket sediaan oral atau parenteral yang mengandung zink sulfat, cantumkan kandungan zink.

ZINK UNDESILENAT

Zinc Undecylenate

Perubahan



Garam Zink dari asam 10-undesenoat [557-08-4]

$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Zn}$

BM 431,91

Zink Undesilenat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Zn}$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk halus, putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol.

Identifikasi

A. Pada lebih kurang 5 g zat dalam corong pisah, asamkan dengan 25 ml *asam sulfat 2 N*, tambahkan 20 ml air, lakukan ekstraksi 2 kali, tiap kali dengan 25 ml *eter P*. Uapkan larutan eter hingga bau eter hilang. Tambahkan *kalium permanganat LP* tetes demi tetes pada 1 ml residu: warna permanganat hilang.

B. 3 ml larutan dari residu untuk *Identifikasi A* memberikan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi B* dalam *Asam Undesilenat*.

C. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam campuran 10 ml air dan 1 ml *amonium hidroksida P*, tambahkan beberapa tetes *natrium sulfida LP*: terbentuk endapan flokulen putih zink sulfida.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,25%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 1,0%; dididihkan 1,50 g zat dengan campuran 50 ml air dan 10 ml *asam hidroklorida P*, saring selagi panas, cuci asam yang terpisah dengan lebih kurang 50 ml air panas. Kumpulkan filtrat dan air cucian, basakan dengan *amonium hidroksida 6 N*, tambahkan *amonium sulfida LP* sampai zink mengendap sempurna, encerkan dengan air sampai 200 ml, campur dan saring. Pada 100 ml filtrat jernih

tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P*, uapkan hingga kering dan pijarkan di atas api kecil hingga bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 7,5 mg.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 50,0 ml *asam sulfat 0,1 N LV* didihkan selama 10 menit atau hingga lapisan asam undesilinat jernih, jika perlu tambahkan air untuk menjaga volume agar tetap. Dinginkan dan pindahkan campuran dengan bantuan air ke dalam corong pisah 500 ml, encerkan dengan air hingga lebih kurang 250 ml dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 100 ml *heksana P*. Cuci kumpulan heksana dengan air hingga cucian akhir memberikan reaksi netral terhadap *lakmus P*, tambahkan air cucian ke dalam lapisan air semula, uapkan di atas tangas uap sampai lebih kurang 100 ml. Dinginkan, tambah 3 tetes *jingga metil LP* dan titrasi kelebihan asam sulfat dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml asam sulfat 0,1 N
setara dengan 21,60 mg C₂₂H₃₈O₄Zn*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PEREAKSI, INDIKATOR DAN LARUTAN

UJI EFEKTIVITAS ANTIMIKROBA <61>

PENDAHULUAN

Pengawet antimikroba adalah zat antimikroba yang ditambahkan pada sediaan farmasi non-steril bentuk larutan. Dosis pengawet yang ditambahkan adalah untuk melindungi sediaan terhadap pertumbuhan mikroba yang ada atau yang masuk secara tidak sengaja selama ataupun sesudah proses produksi. Pada sediaan steril dosis ganda, pengawet ditambahkan untuk menghambat pertumbuhan mikroba yang mungkin masuk pada pengambilan berulang. Satu jenis atau lebih pengawet diperbolehkan pada semua sediaan steril dosis ganda.

Pengawet tidak boleh digunakan sebagai pengganti cara produksi yang baik atau semata-mata untuk menurunkan populasi mikroba viabel dari produk tidak steril atau mengendalikan bioburden pra-sterilisasi dari formulasi sediaan dosis ganda pada waktu diproduksi. Pengawet sesuai bentuk sediaan dalam farmakope memenuhi syarat untuk *Bahan Tambahan dalam Ketentuan Umum*.

Semua zat antimikroba yang digunakan bersifat toksik. Untuk melindungi konsumen secara maksimum, kadar pengawet yang efektif dalam kemasan akhir produk hendaknya di bawah tingkat toksik bagi manusia berdasarkan dosis obat yang dianjurkan. Kadar pengawet yang ditambahkan dapat dikurangi apabila bahan aktif dalam formulasi secara intrinsik mempunyai aktivitas antimikroba. Untuk semua produk injeksi dosis ganda atau produk lain yang mengandung pengawet, harus menunjukkan adanya efektivitas antimikroba baik sebagai sifat bawaan dalam produk maupun yang dibuat dengan penambahan pengawet.

Efektivitas antimikroba juga harus ditunjukkan untuk semua produk dosis ganda berbasis air pada sediaan topikal, oral dan sediaan lain seperti tetes mata, telinga, hidung, irigasi dan cairan dialisis. Untuk pengujian, sediaan bentuk larutan dengan aktivitas air lebih dari 0,6.

Mikrobaantang digunakan umumnya berdasarkan pada cemaran yang mungkin ada pada produk obat dengan mempertimbangkan sifat fisika, formulasi dan tujuan penggunaan. Mikrobaantang yang tercantum dalam pengujian ini tidak membatasi digunakannya mikroba spesies lain jika dianggap perlu untuk mengukur aktivitas biologi dari sistem pengawetan suatu sediaan. Mikrobaantang tambahan ini tidak masuk pembahasan dalam bab ini, tetapi mungkin dapat ditambahkan padapenjelasan mikroba uji.

PROSEDUR UMUM

Lampiran ini dimaksudkan untuk menunjukkan efektivitas pengawet antimikroba yang ditambahkan. Pengawet antimikroba tersebut harus dinyatakan pada etiket. Prosedur dan kriteria keberterimaan pada

lampiran ini hanya berlaku pada produk dalam wadah asli, bersegel, yang didistribusikan oleh produsen (lihat *Tabel 1* untuk katagori produk). Uji efektivitas antimikroba tidak dilakukan pada wadah, tetapi diperlukan kehati-hatian untuk mencegah penggunaan bahan wadah yang dapat berinteraksi dengan pengawet.

PROSEDUR UJI FERTILITAS DAN KESESUAIAN METODE REKOVERI

KETENTUAN UMUM

Kemampuan prosedur untuk mendeteksi mikrobaantang dalam sediaan uji yang telah dinetralkan harus ditetapkan. Kesesuaian prosedur harus dipastikan kembali jika ada perubahan bahan atau metode atau perubahan sediaan yang berasal dari akibat kontak langsung bahan dan berpengaruh pada hasil pengujian.

Kemampuan media yang digunakan untuk menumbuhkan mikroba dalam prosedur ini juga harus ditetapkan.

PERSIAPAN MIKROBA UJI

Gunakan suspensi mikroba baku atau yang disiapkan dengan teknik pemeliharaan biakan lot benih sehingga mikroba viabel untuk inokulasi tidak melebihi 5 pasase dari biakan induk. Tumbuhkan mikroba uji bakteri dan kapang secara terpisah (lihat *Tabel 2*).

Gunakan biakan mikroba berikut: *Candida albicans* (ATCC No. 10231), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC No. 16404), *Escherichia coli* (ATCC No. 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC No. 9027) dan *Staphylococcus aureus* (ATCC No. 6538).

Mikroba viabel yang digunakan dalam prosedur ini sebaiknya merupakan biakan segar (sebagai contoh dalam fase pertumbuhan logaritma) kecuali untuk spora biakan *A. brasiliensis*. Kondisi biakan untuk biakan inokula dalam media yang sesuai yaitu *Soybean-Casein Digest* atau *Sabouraud Dextrose Agar* (lihat *Tabel 2*).

Untuk memanen biakan bakteri dan *C.albicans* gunakan larutan *salin LP* steril sebagai pencuci pertumbuhan di permukaan dan kumpulkan dalam wadah steril yang sesuai. Untuk memanen spora *A. brasiliensis* gunakan larutan *salin LP* steril yang mengandung *polisorbat 80 P* 0,05%. Pembuatan suspensi spora sebaiknya secara aseptik misal disaring melalui wol kaca steril untuk memisahkan hifa. Seluruh suspensi mikroba sebaiknya disiapkan untuk memastikan bebas dari residu media pertumbuhan dari inokula misal disentrifus kemudian diresuspensi dalam larutan steril yang sesuai.

Cara lain, biakan mikroba persediaan dapat ditumbuhkan dalam media cair yang sesuai misal *Soybean-Casein Digest Broth* atau *Sabouraud Dextrose Broth*, sel dipanen dengan disentrifus, dicuci

dan diresuspensi dalam larutan steril yang sesuai. Suspensi mikroba yang digunakan untuk inokulasi sebaiknya diatur untuk mendapatkan jumlah mikroba lebih kurang 1×10^8 koloni per ml. Gunakan suspensi bakteri dan khamir dalam waktu 2 jam atau 24 jam bila disimpan pada suhu antara 2° dan 8° . Suspensi spora yang stabil dapat disiapkan dan dipelihara pada suhu antara 2° dan 8° sampai 7 hari. [Catatan Perkiraan kadar inokula dapat dilakukan dengan pengukuran turbidimetri untuk mikrobaantang kemudian dikonfirmasi dengan angka lempeng.]

FERTILITAS MEDIA

Media yang digunakan dalam prosedur ini harus mampu menunjang pertumbuhan mikroba. Setiap bets media jadi dan setiap bets media yang disiapkan dari media kering atau yang dibuat sendiri berdasarkan komposisi media harus diuji.

Untuk media padat, jumlah koloni yang ditumbuhkan harus sedikitnya 50% dari nilai perhitungan inokula yang telah dibakukan. Untuk inokula segar yang baru disiapkan, pertumbuhan mikroba sebanding dengan pertumbuhan mikroba dari bets media yang telah teruji.

KESESUAIAN METODE PENGHITUNGAN DALAM SEDIAAN

Siapkan pengenceran 10^{-1} dengan menambahkan 1 ml sediaan (bentuk cair) pada 9 ml *salin LP* atau pengencer penetral lain. Lanjutkan ke tingkat pengenceran 10^{-2} dan 10^{-3} . Tambahkan sejumlah mikrobaantang pada setiap pengenceran sediaan, campur dan kemudian tambahkan sejumlah volume yang sesuai ke dalam lempeng media untuk menghasilkan pertumbuhan kurang dari 250 koloni per lempeng bakteri dan khamir (antara 25 dan 250 koloni) atau kurang dari 80 koloni per lempeng untuk *A. brasiliensis* (antara 8 dan 80 koloni). Lempeng sebaiknya dilakukan minimal duplo (makin besar replikat dapat meminimalkan variabilitas perkiraan jumlah koloni). Pada prosedur ini, sebagai kontrol positif dimasukkan inokula ke dalam *salin LP*. Pindahkan volume *salin LP* yang sama tanpa inokula pada lempeng agar. Perkiraan rekovery pertumbuhan koloni dari suspensi kontrol positif ini sedikitnya 50% (dari rata-rata).

Jika sediaan yang diencerkan menunjukkan adanya antimikroba, perlu ditambahkan penetral khusus ke dalam media rekovery.

Kemampuan prosedur untuk mengukur efektivitas pengawet dapat dikompromikan jika metode mempersyaratkan kesesuaian tingkat pengenceran (10^{-2} atau 10^{-3}) koloni rekovery (misal kesulitan mengukur 3log reduksi untuk inokula 10^5 - 10^6). Jika tidak diperoleh penetral atau metode yang sesuai dan kesesuaian metode mempersyaratkan tingkat

pengenceran yang nyata, maka dapat digunakan inokula tingkat kerapatan lebih tinggi (misal 10^7 - 10^8), sehingga 3log reduksi dapat diukur. Rekovery tidak dapat dilaporkan kurang dari 1 koloni per lempeng dari rata-rata (atau 100 koloni per ml jika digunakan 1 ml inokula pada pengenceran 10^{-2} untuk lempeng yang dibuat duplo).

Penyaringan membran dapat digunakan untuk menyaring volume pengenceran lebih besarguna mengatasi kesulitan tersebut atau menetralisasi daya antimikroba.

PENGUJIAN SEDIAAN

KATEGORI SEDIAAN

Untuk tujuan pengujian, sediaan dibagi menjadi empat kategori (lihat Tabel 1). Kriteria efektivitas antimikroba untuk sediaan tergantung cara pemberiannya. Formulasi yang mengandung pengawet diharapkan dapat memenuhi standar efikasi minimal baik pada kemasan dosis ganda atau dosis tunggal.

Tabel 1. Kategori Sediaan

Kategori	Uraian Sediaan
1.	Injeksi, sediaan parenteral lain termasuk emulsi, sediaan tetes telinga, sediaan tetes hidung steril, dan sediaan tetes mata yang dibuat dengan dasar atau pembawa air.
2.	Sediaan topikal yang dibuat dengan dasar atau pembawa air, sediaan tetes hidung non-steril, dan emulsi, termasuk sediaan yang dioleskan pada membran mukosa.
3.	Sediaan oral selain antasida, dibuat dengan dasar atau pembawa air.
4.	Antasida yang dibuat dengan pembawa air.

PROSEDUR

Pengujian dapat dilakukan dalam tiap lima wadah asli bila volume sediaan tiap wadahnya mencukupi dan wadah sediaan dapat ditusuk secara aseptik (dengan jarum dan alat suntik melalui tutup karet elastomerik), atau dalam lima wadah bakteriologi bertutup steril, berukuran mencukupi untuk volume sediaan yang dipindahkan. Inokulasi tiap wadah dengan satu inokula baku yang telah disiapkan dan diaduk. Volume suspensi inokula yang digunakan antara 0,5% dan 1,0% dari volume sediaan untuk meminimalkan efek potensial pada sediaan. Kadar mikroba uji yang ditambahkan pada sediaan (Kategori 1, 2, atau 3) seperti halnya kadar akhir sediaan uji setelah diinokulasi antara 1×10^5 dan 1×10^6 koloni per ml sediaan. Untuk sediaan Kategori 4 (antasida)

kadar akhir sediaan uji setelah inokulasi antara 1×10^3 dan 1×10^4 koloni per ml sediaan.

Kadar awal mikroba viabel dalam setiap sediaan uji diperkirakan berdasarkan kadar mikroba dalam inokula baku yang ditetapkan dengan metode ALT. Inkubasi wadah yang sudah diinokulasi pada suhu $22,5^\circ \pm 2,5^\circ$. Ambil sampel dari setiap wadah pada interval yang sesuai seperti tertera pada Tabel 3. Amati dan catat setiap perubahan yang terjadi pada interval tersebut. Tetapkan dengan prosedur ALT jumlah koloni yang ada dari setiap sediaan uji untuk interval yang digunakan seperti tertera pada lampiran *Uji Batas Mikroba* <51>. Angka Lempeng Total menggunakan replika lempeng minimal, dengan menghitung rata-rata jumlah koloni sebelum penetapan kesimpulan koloni per ml. Jika digunakan penyaringan membran, lakukan duplikasi membran penyaring untuk setiap perkiraan.

Dengan menggunakan penghitungan kadar koloni per ml pada pengujian awal, hitung perubahan nilai kadar koloni per ml dalam $\log_{10}$ untuk tiap mikroba pada interval pengujian dan nyatakan perubahan kadar sebagai log reduksi. Log reduksi adalah perbedaan antara nilai $\log_{10}$ koloni per ml kadar awal dalam suspensi dan $\log_{10}$ koloni per ml yang bertahan hidup pada saat itu.

KRITERIA EFEKTIVITAS ANTIMIKROBA

Persyaratan untuk efektivitas antimikroba dipenuhi jika kriteria yang tertera pada Tabel 3 dipenuhi (Lihat Hasil Uji pada *Ketentuan Umum*): Tidak terjadi peningkatan lebih tinggi dari 0,5 $\log_{10}$ unit terhadap nilai log mikroba awal.

Tabel 2. Kondisi Biakan untuk Penyiapan Inokula

Mikroba	Media yang sesuai	Suhu inkubasi	Waktu inkubasi inokulum	Waktu inkubasi rekoverti mikroba
<i>Escherichia coli</i> ATCC No. 8739	Soybean-Casein Digest Broth; Soybean-Casein Agar	$32,5^\circ \pm 2,5^\circ$	18-24 jam	3-5 hari
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC No. 9027	Soybean-Casein Digest Broth; Soybean-Casein Agar	$32,5^\circ \pm 2,5^\circ$	18-24 jam	3-5 hari
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC No. 6538	Soybean-Casein Digest Broth; Soybean-Casein Agar	$32,5^\circ \pm 2,5^\circ$	18-24 jam	3-5 hari

Mikroba	Media yang sesuai	Suhu inkubasi	Waktu inkubasi inokulum	Waktu inkubasi rekoverti mikroba
<i>Candida albicans</i> ATCC No. 10231	Sabouraud Dextrose Broth; Sabouraud Dextrose Agar	$22,5^\circ \pm 2,5^\circ$	44-52 jam	3-5 hari
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC No. 16404	Sabouraud Dextrose Agar; Sabouraud Dextrose Broth	$22,5^\circ \pm 2,5^\circ$	6-10 hari	3-7 hari

Tabel 3. Kriteria untuk Mikroba Uji

Untuk Sediaan Kategori 1	
Bakteri	Koloni tidak kurang dari 1,0 log reduksi dari jumlah hitungan awal pada hari ke-7, tidak kurang dari 3,0 log reduksi dari hitungan awal pada hari ke-14, dan tidak meningkat sampai dengan hari ke-28.
Kapang dan khamir	Koloni tidak meningkat dari jumlah hitungan awal sampai hari ke-7, 14 dan 28.
Untuk Sediaan Kategori 2	
Bakteri	Koloni tidak kurang dari 2,0 log reduksi dari jumlah hitungan awal pada hari ke-14, dan tidak meningkat pada hari ke-14 sampai hari ke-28.
Kapang dan khamir	Koloni tidak meningkat dari jumlah hitungan awal sampai hari ke-14 dan 28.
Untuk Sediaan Kategori 3	
Bakteri	Koloni tidak kurang dari 1,0 log reduksi dari jumlah hitungan awal pada hari ke-14 dan tidak meningkat pada hari ke-14 sampai hari ke-28.
Kapang dan khamir	Koloni tidak meningkat dari jumlah hitungan awal sampai hari ke-14 dan 28.
Untuk Sediaan Kategori 4	
Bakteri, kapang dan khamir	Koloni tidak meningkat dari jumlah hitungan awal pada hari ke-14 dan 28.

UJI IDENTIFIKASI UMUM <291>

Berikut ini cara uji yang sering digunakan untuk identifikasi zat yang tertera dalam Farmakope.

[Catatan Uji ini tidak dimaksudkan untuk dilakukan terhadap campuran zat, kecuali jika dinyatakan demikian.]

Alkaloid Larutkan beberapa mg zat yang diuji dalam 5 ml air, asamkan dengan asam hidroklorida 2 N dan tambahkan 1 ml kalium iodobismutat asetat LP: segera terbentuk endapan jingga atau merah jingga.

Aluminium

A. Tambahkan amonium hidroksida 6 N ke dalam larutan garam aluminium: terbentuk endapan berupa

gel putih yang tidak larut dalam *amonium hidroksida* 6 N berlebih.

B. Tambahkan *natrium hidroksida* 1 N atau *natrium sulfida* LP ke dalam larutan garam aluminium: terbentuk endapan berupa gel putih yang larut dalam *natrium hidroksida* 1 N atau *natrium sulfida* LP berlebih.

Amonium Tambahkan *natrium hidroksida* 1 N berlebih ke dalam garam amonium: terjadi uap amoniak yang dapat dikenal dari baunya dan mengubah warna *kertas lakmus merah* P menjadi biru. Hangatkan larutan untuk mempercepat reaksi.

Antimon Tambahkan *hidrogen sulfida* LP ke dalam larutan senyawa antimon(III) yang sudah diasamkan dengan *asam hidroklorida* P: terbentuk endapan jingga antimon sulfida yang tidak larut dalam *amonium hidroksida* 6 N, tetapi larut dalam *amonium sulfida* LP.

Asetat

A. Hangatkan asam asetat atau garamnya dengan *asam sulfat* P dan *etanol* P: terjadi etil asetat yang dapat dikenal dari baunya yang khas.

B. Tambahkan *besi(III) klorida* LP ke dalam larutan asetat netral: terjadi warna merah tua yang rusak dengan penambahan asam mineral.

C. Panaskan dengan sejumlah yang sama *asam oksalat* P: terjadi uap asam dengan bau khas asam asetat.

D. Larutkan 20 mg hingga 40 mg dalam 3 ml air, tambahkan berturut-turut 0,25 ml larutan *lantanium nitrat* P 5%, 0,1 ml *iodum* 0,1 N dan 0,05 ml *amonium hidroksida* 2 N. Panaskan campuran hingga mendidih, setelah beberapa menit: terbentuk endapan biru atau larutan warna biru tua.

Barium

A. Tambahkan *asam sulfat* 2 N ke dalam larutan garam barium: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam hidroklorida* P dan dalam *asam nitrat* P.

B. Garam barium memberikan nyala hijau kekuningan dalam nyala api yang tidak berwarna, dan jika dilihat melalui kaca hijau nyala berwarna biru.

Benzoat

A. Tambahkan *besi(III) klorida* LP ke dalam larutan netral benzoat: terbentuk endapan merah muda kekuningan.

B. Asamkan larutan pekat benzoat dengan *asam sulfat* 2 N: terbentuk endapan asam benzoat yang mudah larut dalam *eter* P.

Besi Tambahkan *amonium sulfida* LP ke dalam larutan senyawa besi(II) atau besi(III): terbentuk endapan hitam yang larut dalam *asam hidroklorida* 3 N dingin dengan membebaskan hidrogen sulfida.

Garam besi(III)

A. Tambahkan *kalium heksasianoferat(II)* LP ke dalam larutan asam dari garam besi(III): terbentuk

endapan biru tua.

B. Tambahkan *natrium hidroksida* 1 N berlebih: terbentuk endapan coklat kemerahan.

C. Tambahkan *amonium tiosianat* LP ke dalam larutan *garam besi(III)*: terjadi warna merah tua yang tidak rusak oleh penambahan asam mineral encer.

Garam besi(II)

A. Tambahkan *kalium heksasianoferat(III)* LP ke dalam larutan *garam besi(II)*: terbentuk endapan biru tua yang tidak larut dalam *asam hidroklorida* 3 N, tetapi terurai oleh *natrium hidroksida* 1 N.

B. Tambahkan *natrium hidroksida* 1 N ke dalam larutan *garam besi(II)*: terbentuk endapan putih kehijauan yang dengan cepat berubah menjadi hijau dan kemudian coklat jika dikocok.

Bikarbonat Lakukan seperti yang tertera pada *Karbonat*.

Bismut

A. Larutkan garam bismut dalam *asam nitrat* P atau *asam hidroklorida* P sedikit berlebih: terbentuk endapan putih pada pengenceran dengan air. Tambahkan *hidrogen sulfida* LP atau *natrium sulfida* LP: endapan menjadi coklat yang larut dalam campuran hangat *asam nitrat* P dan air volume sama.

B. Pada 40 hingga 50 mg zat tambahkan 10 ml asam nitrat 2 N, dididihkan selama 1 menit, biarkan dingin dan saring jika perlu. Pada 5 ml filtrat, tambahkan 2 ml larutan *tiourea* P 10%: terbentuk endapan jingga kekuningan. Tambahkan 4 ml larutan *natrium fluorida* P 2,5 %: warna larutan tidak hilang selama 30 menit.

Bisulfit Lakukan seperti yang tertera pada *Sulfit*.

Borat

A. Asamkan 1 ml larutan borat dengan *asam hidroklorida* P hingga bereaksi asam terhadap lakmus. Tambahkan 3 atau 4 tetes larutan jenuh *iodum* LP dan 3 atau 4 tetes larutan *polivinil alkohol* P (1 dalam 50): terjadi warna biru intensif.

B. Tambahkan *asam sulfat* P dan *metanol* P, campur, kemudian bakar: terjadi nyala api bertepi hijau.

Bromida

A. Tambahkan *klor* LP tetes demi tetes ke dalam larutan bromida: terjadi brom bebas yang larut dalam *kloroform* P pada pengocokan, lapisan kloroform berwarna merah sampai coklat kemerahan.

B. Tambahkan *perak nitrat* LP ke dalam larutan bromida: terbentuk endapan putih kekuningan yang tidak larut dalam *asam nitrat* P dan sedikit larut dalam *amonium hidroksida* 6 N.

C. Ke dalam sejumlah zat uji setara dengan lebih kurang 5 mg ion bromida di dalam tabung reaksi kecil tambahkan 0,25 ml air, lebih kurang 75 mg *timbal(IV) oksida* P dan 0,25 ml asam asetat 5 N, kocok perlahan-lahan. Keringkan bagian dalam atas tabung

dengan kertas saring dan biarkan selama 5 menit. Celup secarik kertas saring dalam setetes *magenta dekolorisasi LP* dan segera masukkan ke dalam tabung reaksi: terjadi warna ungu dalam 10 detik dimulai dari ujung kertas saring, yang dapat dibedakan dari warna merah magenta, yang terlihat sedikit pada ujung kertas saring.

Fosfat [Catatan Jika pada monografi dinyatakan untuk uji Fosfat, lakukan penetapan menggunakan uji ortofosfat, jika tidak dinyatakan atau jika dilakukan pemijaran sebelum dilakukan uji gunakan uji pirofosfat]

Ortofosfat

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan netral ortofosfat: terbentuk endapan kuning yang larut dalam *asam nitrat 2 N* dan dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Tambahkan *amonium molibdat LP* ke dalam larutan asam dari ortofosfat: terbentuk endapan kuning yang larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Pirofosfat

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan pirofosfat yang diperoleh dari pemijaran: terbentuk endapan putih yang larut dalam *asam nitrat 2 N* dan dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Tambahkan *amonium molibdat LP*: terbentuk endapan kuning yang larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Hipofosfit

A. Panaskan kuat-kuat: segera terbentuk fosfin yang mudah terbakar.

B. Tambahkan *raksa(II) klorida LP* ke dalam larutan hipofosfit: terbentuk endapan putih yang berubah menjadi abu-abu pada hipofosfit berlebih.

C. Asamkan larutan hipofosfit dengan *asam sulfat P*, hangatkan dengan *tembaga(II) sulfat LP*: terbentuk endapan merah.

Iodida

A. Tambahkan *klor LP* tetes demi tetes ke dalam larutan iodida: terjadi iodum bebas yang memberi warna kuning hingga merah pada larutan. Kocok larutan dengan *kloroform P*: lapisan kloroform menjadi ungu. Iodum yang dibebaskan juga memberikan warna biru dengan *kanji LP*.

B. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan iodida: terbentuk endapan kuning menggumpal seperti dadih yang tidak larut dalam *asam nitrat P* dan dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Kalium

A. Senyawa kalium memberikan warna ungu dalam nyala api tidak berwarna, yang akan tertutup dengan adanya sedikit natrium. Pengaruh warna kuning yang dihasilkan oleh natrium dapat dihilangkan dengan mengamati melalui penyaring biru yang menahan emisi natrium pada 589 nm tetapi melewati emisi kalium pada 404 nm. Juga dapat digunakan kaca

kobalt dan penyaring lain yang tersedia secara komersial.

B. Tambahkan *natrium bitartrat LP* ke dalam larutan netral kalium, pekat atau cukup pekat (tergantung pada kelarutan dan kadar kalium): terbentuk endapan hablur putih yang larut dalam *amonium hidroksida 6 N* dan dalam larutan alkali hidroksida dan alkali karbonat. Pembentukan endapan, yang biasanya lambat, dipercepat dengan pengadukan atau penggoresan bagian dalam tabung reaksi dengan batang pengaduk. Penambahan sedikit *asam asetat glasial P* atau *etanol P* dapat mempercepat pengendapan.

Kalsium

A. Ke dalam larutan garam kalsium (1 dalam 20) tambahkan 2 tetes *merah metil LP*, dan netralkan dengan *amonium hidroksida 6 N*. Tambahkan *asam hidroklorida 3 N* tetes demi tetes hingga larutan asam terhadap indikator. Tambahkan *amonium oksalat LP*: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam asetat 6 N*, tetapi larut dalam *asam hidroklorida P*.

B. Basahi garam kalsium dengan *asam hidroklorida P*: terjadi warna merah kekuningan dalam nyala tidak berwarna.

C. Ke dalam 0,2 ml larutan netral yang mengandung lebih kurang 40 µg ion kalsium tambahkan 0,5 ml larutan *glioksal-bis(2-hidroksianil) P 0,2%* dalam *etanol P*, 9,2 ml *natrium hidroksida 2 N* dan 0,2 ml *natrium karbonat 1 M*. Ekstraksi dengan 1 hingga 2 ml *kloroform P* dan tambahkan 1 hingga 2 ml air: lapisan kloroform berwarna merah.

D. Larutkan 20 mg dalam 5 ml *asam asetat 5 N*, tambahkan 0,5 ml larutan *kalium heksasianoferrat(II) P 5,0%*: larutan tetap jernih. Tambahkan lebih kurang 50 mg *amonium klorida P*: terbentuk endapan hablur putih.

Karbonat

A. Tambahkan asam ke dalam karbonat atau bikarbonat: terjadi gelembung gas tidak berwarna yang jika dialirkan ke dalam *kalsium hidroksida LP* segera membentuk endapan putih.

B. Tambahkan *fenoltalein LP* ke dalam larutan dingin karbonat (1 dalam 20): terjadi warna merah, sedangkan pada larutan dingin bikarbonat (1 dalam 20): tidak terjadi perubahan warna atau hanya sedikit berwarna.

Klorat

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan klorat: tidak terbentuk endapan. Tambahkan *asam sulfat P*: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam nitrat P*, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Pada pemijaran akan dihasilkan klorida yang dapat diidentifikasi seperti yang tertera pada uji *Klorida*.

C. Tambahkan *asam sulfat P* pada senyawa klorat kering: terjadi letikan dan timbul gas kuning kehijauan.

[Perhatian Gunakan sedikit zat uji dan lakukan dengan sangat hati-hati pada pengujian ini.]

Klorida

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan klorida: terbentuk endapan putih seperti dadih yang tidak larut dalam *asam nitrat P*, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih.

B. Pada uji amin klorida (termasuk alkaloida klorida) tidak menunjukkan reaksi terhadap uji A, tambahkan 1 tetes *asam nitrat encer P* dan 0,5 ml *perak nitrat LP* pada larutan uji jika tidak dinyatakan lain pada monografi, lebih kurang 2 mg ion klorida dalam 2 ml: terbentuk endapan putih seperti dadih. Sentrifus segera campuran dan pisahkan beningan. Cuci endapan 3 kali, tiap kali dengan 1 ml *asam nitrat P* (1 dalam 100) dan buang air cucian. Tambahkan tetes demi tetes *ammonia LP* pada endapan: endapan segera larut.

C. Campur senyawa klorida kering dengan *mangan dioksida P* bobot sama, basahi dengan *asam sulfat P*, dan panaskan perlahan: terbentuk klor yang menghasilkan warna biru pada *kertas kanji iodida P* basah.

D. Masukkan ke dalam tabung reaksi sejumlah zat uji yang mengandung 10 hingga 15 mg ion klorida, tambahkan 200 mg *kalium bikromat P* dan 1 ml *asam sulfat P*. Letakkan kertas saring yang dibasahi dengan 0,1 ml *difenilkarbazida LP* menutupi tabung reaksi: kertas saring berubah menjadi merah ungu. Kertas saring yang dibasahi tidak boleh menyentuh larutan kalium bikromat.

Kobalt

A. Ke dalam larutan garam kobalt (1 dalam 20) dalam *asam hidroklorida 3 N*, tambahkan larutan panas segar *1-nitroso-2-naftol P* (1 dalam 10) dalam *asam asetat 9 N* volume sama, panaskan di atas tangas uap: terbentuk endapan merah.

B. Jenuhkan larutan garam kobalt dengan *kalium klorida P*, tambahkan *kalium nitrit P* dan *asam asetat P*: terbentuk endapan kuning.

Laktat Asamkan larutan laktat dengan *asam sulfat P*, kemudian tambahkan *kalium permanganat LP*, dan panaskan: timbul asetaldehida, yang dapat dikenal dari baunya yang spesifik. Lewatkan uap pada kertas saring yang telah dibasahi dengan campuran volume sama larutan *morfolin P 20%* dan *natrium nitroferisianida LP* dalam air: terjadi warna biru.

Litium

A. Basakan larutan garam litium yang cukup pekat dengan *natrium hidroksida P*, tambahkan *natrium karbonat LP*, dan dididihkan: terbentuk endapan putih yang larut dalam *amonium klorida LP*.

B. Basahi garam litium dengan *asam hidroklorida P*: terjadi warna merah tua dalam nyala api tidak

berwarna.

C. Tambahkan *asam sulfat 2 N* atau sulfat yang larut ke dalam larutan garam litium: tidak terbentuk endapan (*perbedaan dari stronsium*).

Magnesium

A. Tambahkan *amonium klorida P* ke dalam larutan garam magnesium, kemudian netralkan dengan *amonium karbonat LP*: tidak terbentuk endapan. Tambahkan selanjutnya *natrium fosfat dibasa LP*: terbentuk endapan hablur putih, yang tidak larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Ke dalam 0,5 ml larutan netral atau sedikit asam tambahkan 0,2 ml larutan *kuning titan P 0,1 %* dan 0,5 ml *natrium hidroksida 0,1 N*: terjadi kekeruhan merah terang yang perlahan-lahan berubah menjadi endapan merah terang.

Mangan Tambahkan *amonium sulfida LP* ke dalam larutan garam mangan: terbentuk endapan merah muda kekuningan, yang larut dalam *asam asetat P*.

Natrium

A. Senyawa natrium menimbulkan warna kuning intensif dalam nyala api yang tidak berwarna

B. Jika tidak dinyatakan lain pada monografi, larutkan 100 mg senyawa natrium dalam 2 ml air, tambahkan 2 ml larutan *kalium karbonat P 15%*, panaskan hingga mendidih: tidak terbentuk endapan. Tambahkan 4 ml *kalium piroantimonat LP* dan panaskan sampai mendidih. Dinginkan dalam es, jika perlu gores bagian dalam wadah dengan batang pengaduk: terbentuk endapan.

C. Ke dalam 0,5 ml larutan yang mengandung lebih kurang 2 mg ion natrium tambahkan 1,5 ml *asam α -metoksifenil asetat LP*, dinginkan dalam es selama 30 menit: terbentuk endapan hablur putih ruah. Hangatkan dalam air pada suhu 20° dan aduk selama 5 menit: endapan tidak larut. Tambahkan 1 ml *amonium hidroksida 2 N*, endapan larut sempurna. Tambahkan 1 ml larutan *amonium karbonat P 16%*: tidak terbentuk endapan.

Nitrat

A. Campur larutan nitrat dengan *asam sulfat P* volume sama, dinginkan, dan alirkan larutan *besi(II) sulfat P* di atas campuran tersebut: terjadi warna coklat pada batas kedua cairan.

B. Panaskan nitrat dengan *asam sulfat P* dan logam tembaga: terjadi asap merah kecoklatan.

C. Tambahkan *kalium permanganat LP* asam pada nitrat: warna kalium permanganat tidak hilang (*perbedaan dari nitrit*).

D. Ke dalam campuran 0,1 ml *nitrobenzena P* dan 0,2 ml *asam sulfat P* tambahkan sejumlah zat uji yang mengandung lebih kurang 1 mg ion nitrat, diamkan selama 5 menit. Dinginkan dalam es, tambahkan 5 ml air perlahan-lahan dengan pengadukan, kemudian

5 ml *natrium hidroksida 10 N* dan 5 ml *aseton P*, kocok dan diamkan: lapisan atas berwarna ungu tua.

Nitrit

A. Tambahkan asam mineral encer atau *asam asetat 6 N* pada nitrit: terjadi asap merah kecoklatan.

B. Teteskan larutan pada *kertas kanji iodida P*: terjadi warna biru.

Oksalat

A. Tambahkan *kalsium klorida LP* ke dalam larutan netral atau alkalis oksalat: terbentuk endapan putih, yang tidak larut dalam *asam asetat 6 N*, tetapi larut dalam *asam hidroklorida P*.

B. Tambahkan larutan panas oksalat yang sudah diasamkan ke dalam *kalium permanganat LP*: larutan tidak berwarna.

Perak

A. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan garam perak: terbentuk endapan putih seperti dadih, yang tidak larut dalam *asam nitrat P*, tetapi mudah larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* dan sedikit *formaldehida LP* ke dalam larutan garam perak, kemudian hangatkan: terbentuk cermin logam perak pada dinding tabung.

Permanganat Larutan permanganat yang diasamkan dengan *asam sulfat P* akan hilang warnanya oleh *hidrogen peroksida LP* dan *natrium bisulfit LP*, dalam keadaan dingin, dan oleh *asam oksalat LP*, dalam larutan panas.

Peroksida Asamkan larutan peroksida dengan *asam sulfat P*, tambahkan *kalium bikromat LP*: terjadi warna biru tua. Kocok campuran dengan *eter P* volume sama, biarkan memisah: lapisan eter berwarna biru.

Raksa

A. Celupkan lembaran tembaga yang mengkilap ke dalam larutan garam raksa yang bebas dari asam nitrat berlebih: terjadi lapisan tipis yang setelah digosok menjadi mengkilap keperakan.

B. Tambahkan *hidrogen sulfida LP* ke dalam larutan senyawa raksa: terbentuk endapan hitam, yang tidak larut dalam *amonium sulfida LP* dan dalam *asam nitrat 2 N* mendidih.

Garam Raksa (II)

A. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* ke dalam larutan garam raksa: terbentuk endapan kuning.

B. Tambahkan *kalium iodida LP* ke dalam larutan netral: terbentuk endapan merah tua yang sangat mudah larut dalam pereaksi berlebih.

Garam Raksa (I)

A. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* pada senyawa raksa(I): terurai dan membentuk endapan hitam.

B. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan garam raksa(I): terbentuk endapan putih yang akan menjadi hitam pada penambahan *amonium hidroksida 6 N*.

C. Tambahkan *kalium iodida LP*: terbentuk endapan kuning, dan setelah didiamkan berubah menjadi hijau.

Salisilat

A. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan encer salisilat: terjadi warna ungu.

B. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan pekat salisilat: terbentuk endapan hablur putih asam salisilat yang melebur pada suhu antara 158° dan 161°.

Sitrat

A. Larutkan atau suspensikan beberapa mg garam sitrat dalam 1 ml air, tambahkan ke dalam 15 ml *piridin P*, dan kocok. Tambahkan 5 ml *anhidrida asetat P* ke dalam campuran, dan kocok: terjadi warna merah muda.

B. Pada larutan netral zat seperti tertera pada monografi, tambahkan *kalsium klorida P 5,5%*: tidak terbentuk endapan, tetapi jika dididihkan terbentuk endapan putih yang larut dalam *asam asetat P*.

C. Pada larutan zat seperti tertera pada monografi, tambahkan *raksa(II) sulfat LP*, saring jika perlu. Tambahkan beberapa tetes larutan *kalium permanganat P 1%*: warna hilang dan terbentuk endapan putih.

Sulfat

A. Tambahkan *barium klorida LP* ke dalam larutan sulfat: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam hidroklorida P* dan *asam nitrat P*.

B. Tambahkan *timbal(II) asetat LP* ke dalam larutan netral sulfat: terbentuk endapan putih yang larut dalam *amonium asetat LP*.

C. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan sulfat: tidak terbentuk endapan (perbedaan dari tiosulfat).

D. Tambahkan 0,1 ml *iodum-kalium iodida LP* ke dalam suspensi yang didapat dari reaksi A: suspensi tetap kuning (perbedaan dari sulfat dan ditionit), tetapi dengan penambahan *timah(II) klorida LP* tetes demi tetes: warna suspensi hilang (perbedaan dari iodat). Dididihkan campuran: tidak terbentuk endapan berwarna (perbedaan dari selenat dan tungstat).

Sulfit Campur *asam hidroklorida 3 N* dengan sulfit atau bisulfit: terbentuk belerang dioksida yang menghitamkan kertas saring yang dibasahi dengan *raksa(I) nitrat LP*.

Tartrat

A. Larutkan beberapa mg garam tartrat dalam 2 tetes larutan *natrium periodat P* (1 dalam 20). Tambahkan 1 tetes *asam sulfat 1 N* dan setelah 5 menit, tambahkan beberapa tetes *asam sulfit P*, kemudian beberapa tetes *fukhsin-asam sulfit LP*: terjadi warna merah muda dalam waktu 15 menit.

B. Ke dalam 10 hingga 20 mg zat uji yang dilarutkan dalam 5 ml air, tambahkan 0,05 ml larutan *besi(II) sulfat P* 1% dan 0,05 ml larutan *hidrogen peroksida P* 3%: terjadi warna kuning yang tidak stabil. Setelah warna hilang tambahkan *natrium hidroksida 2 N* tetes demi tetes: terjadi warna biru intensif.

C. Campur 0,1 ml larutan yang mengandung 1 sampai 2 mg *asam tartrat P* dengan 0,1 ml larutan *kalium bromida P* 10%, 0,1 ml larutan *resorsinol P* 2%, dan 3 ml *asam sulfat P*, panaskan di atas tangas air selama 5 hingga 10 menit: terjadi warna biru tua yang berubah menjadi merah jika larutan didinginkan dan dituang ke dalam air.

Tembaga

A. Asamkan larutan senyawa tembaga(II) dengan *asam hidroklorida P*: terbentuk lapisan tipis merah logam tembaga pada permukaan logam besi yang mengkilap.

B. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* berlebih ke dalam larutan garam tembaga(II): terbentuk endapan kebiruan, kemudian larutan menjadi berwarna biru tua.

C. Tambahkan *kalium heksasianoferrat(II) LP* ke dalam larutan garam tembaga(II): terbentuk endapan coklat kemerahan yang tidak larut dalam asam encer.

Timbal

A. Tambahkan *asam sulfat 2 N* ke dalam larutan garam timbal: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam hidroklorida 3 N* atau *asam nitrat 2 N*, tetapi larut dalam *natrium hidroksida 1 N* hangat dan dalam *amonium asetat LP*.

B. Tambahkan *kalium kromat LP* ke dalam larutan garam timbal bebas atau hampir bebas asam mineral: terbentuk endapan kuning yang tidak larut dalam *asam asetat 6 N* tetapi larut dalam *natrium hidroksida 1 N*.

Tiosianat Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan tiosianat: terjadi warna merah yang tidak rusak oleh asam mineral yang cukup pekat.

Tiosulfat

A. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan tiosulfat: terbentuk endapan putih yang segera berubah menjadi kuning, dan terbentuk belerang dioksida yang menghitamkan kertas saring yang dibasahi dengan *raksa(I) nitrat LP*.

B. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan tiosulfat: terjadi warna ungu tua yang cepat hilang.

Zink

A. Tambahkan *hidrogen sulfida LP* dan *natrium asetat P* ke dalam larutan garam zink: terbentuk endapan putih, yang tidak larut dalam *asam asetat P*,

tetapi larut dalam *asam hidroklorida 3 N*.

B. Tambahkan *amonium sulfida LP* ke dalam larutan netral atau alkalis: terbentuk endapan putih seperti pada uji A.

C. Tambahkan *kalium heksasianoferrat(II) LP* ke dalam larutan garam zink: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam hidroklorida 3 N*.

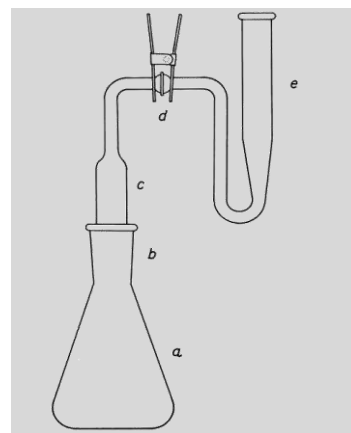
UJI BATAS ARSEN <321>

Prosedur ini disusun untuk mendeteksi adanya cemaran arsenik dengan mengubah senyawa arsenik dalam suatu senyawa pada uji terhadap arsen, kemudian dilewatkan melalui larutan perak dietilditiokarbamat untuk membentuk kompleks berwarna merah. Warna merah yang terbentuk dibandingkan, baik secara visual atau secara spektrofotometri terhadap warna yang dihasilkan dari cara yang sama menggunakan kontrol yang mengandung sejumlah arsen setara dengan batasan yang diberikan dalam masing-masing monografi. Batas dinyatakan sebagai arsen (As), dan kadar arsenik tidak melebihi batas yang tertera dalam masing-masing monografi.

Kedua metode yang diberikan, berbeda hanya dalam perlakuan awal terhadap zat uji dan standar. Pada umumnya digunakan *Metode I* untuk bahan anorganik, *Metode II* untuk bahan organik.

Peralatan (Lihat gambar) terdiri dari sebuah arsen generator (a), dilengkapi dengan unit pembersih (c) dan tabung penyerap (e) dengan sambungan terasah atau dengan dasar bola gelas dan soket penyambung (b dan d) diantara unit-unit. Walaupun demikian, alat lain yang sesuai, menggunakan prinsip alat yang disebutkan dan diilustrasikan dapat digunakan.

Penambahan



Gambar Alat uji arsen

Larutan persediaan arsen trioksida Timbang saksama 132,0 mg *arsen trioksida P*, yang

sebelumnya sudah dikeringkan pada 105° selama 1 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml dan larutkan ke dalam 5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 5) Netralkan larutan dengan *asam sulfat 2 N*, tambahkan kembali 10 ml *asam sulfat 2 N* kemudian tambahkan air yang baru dididihkan dan didinginkan sampai tanda, campur.

Larutan baku arsen Pipet 10 ml *Larutan persediaan arsen trioksida* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 10 ml *asam sulfat 2 N*, kemudian tambahkan air yang baru dididihkan kemudian didinginkan sampai batas dan campur. Setiap ml *Larutan baku arsen* mengandung setara dengan 1 µg Arsen (As). Simpan larutan ini ke dalam wadah kaca dan gunakan dalam waktu 3 hari.

Metode I

Larutan baku Pipet 3,0 ml *Larutan baku arsen* ke dalam labu generator dan encerkan dengan air sampai 35 ml.

Larutan uji Jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, pindahkan ke dalam labu generator sejumlah zat uji, dalam g, dihitung dengan rumus:

$$\frac{3,0}{L}$$

dimana L adalah batas arsen dalam ppm. Larutkan dalam air dan encerkan dengan air sampai 35 ml.

Prosedur Perlakukan sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* seperti berikut. Tambahkan 20 ml *asam sulfat 7 N*, 2 ml *kalium iodida LP*, 0,5 ml *timah (II) klorida pekat LP* dan 1 ml *isopropanol P* dan campur. Diamkan pada suhu kamar selama 30 menit. Tambahkan tabung slaber (c) dengan 2 gumpal kapas yang sudah dicelupkan ke dalam larutan *timbal II asetat P*. Hilangkan kelebihan larutan dengan diperas dan keringkan dengan vakum pada suhu kamar. Buat jarak 2 mm diantara kedua gumpalan. Lumas kedua sambungan b dan d dengan pelumas yang sesuai diperuntukkan untuk pelarut organik, dan sambung unit pembersih ke dalam tabung penyerap (e). Pindahkan 3,0 ml *perak dietilditiokarbamat LP* ke dalam tabung penyerap. Tambahkan 3,0 g seng granul (20 mesh) ke dalam campuran di dalam labu, segera sambung unit pembersih dan biarkan pelepasan hidrogen dan pengembangan warna terjadi pada suhu ruang selama 45 menit. Putar labu secara perlahan dengan antara 10 menit. Lepaskan tabung penyerap dari generator dan unit pembersih dan pindahkan larutan absorpsi ke dalam sel absorpsi 1 cm. Warna merah yang dihasilkan oleh *Larutan uji* tidak lebih intensif dari yang dihasilkan *Larutan baku*. Bila diperlukan atau diinginkan, ukur absorpsi pada panjang gelombang serapan maksimum antara 535 nm

dan 540 nm menggunakan spektrofotometer yang sesuai atau kolorimeter, menggunakan *perak dietilditiokarbamat LP* sebagai blanko.

Zat Kimia Pengganggu Logam atau garam logam seperti kromium, kobalt, tembaga, raksa, molibdenum, nikel, valadium dan perak dapat mengganggu pelepasan arsen. Antimon dalam bentuk stibin menghasilkan pengganggu positif pada pengembangan warna menggunakan *perak dietilditiokarbamat LP*. Bila diperkirakan terdapat antimon, warna merah yang dihasilkan dalam 2 larutan *perak dietilditiokarbamat* dapat dibandingkan pada panjang gelombang serapan maksimum antara 535 nm dan 540 nm menggunakan kolorimeter yang sesuai, dimana pada panjang gelombang ini gangguan yang disebabkan oleh stibin dapat diabaikan.

Metode II

Catatan:

(1) *Perhatian* Lakukan dengan hati-hati. Beberapa zat dapat bereaksi dengan ledakan yang membahayakan bila dicampur dengan hidrogen peroksida.

(2) Apabila terdapat campuran mengandung halogen gunakan suhu lebih rendah pada saat memanaskan zat uji dengan asam sulfat P, hindari mendidihnya campuran dan tambahkan hidrogen peroksid dengan hati-hati sebelum terjadi pengarangan, untuk mencegah hilangnya arsen trivalen.

(3) Apabila zat uji bereaksi dengan asam sulfat 5 ml sangat cepat, dan sudah terjadi pengarangan pada penambahan 5 ml asam sulfat P sebelum pemanasan, sebagai pengganti gunakan 10 ml asam sulfat encer dingin (1 dalam 2) dan tambahkan beberapa tetes hidrogen peroksida P sebelum pemanasan.

Larutan baku Pipet 3,0 ml *Larutan baku arsen* ke dalam labu generator, tambah 2 ml asam sulfat, campur dan tambahkan sejumlah 30% *hidrogen peroksida P* yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*. Panaskan campuran hingga terjadi asap putih tebal, dinginkan tambahkan perlahan-lahan 10 ml air, dan panaskan lagi sampai terjadi asap putih tebal. Ulangi prosedur dengan menggunakan 10 ml air untuk menghilangkan sisa hidrogen peroksida. Dinginkan dan encerkan dengan air sampai 35 ml.

Larutan uji Jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi masukkan ke dalam labu generator sejumlah zat uji, dalam g, dihitung menggunakan rumus:

$$\frac{3,0}{L}$$

dimana L adalah batasan arsen dalam ppm. Tambahkan 5 ml *asam sulfat P* dan beberapa manik kaca, ekstraksi dalam lemari asam, lebih baik menggunakan lempeng pemanas dan pada suhu tidak lebih dari 120° hingga terjadi pengarangan. (Mungkin diperlukan asam sulfat berlebih untuk membasahkan zat uji secara sempurna, tetapi jumlah volume yang ditambahkan tidak lebih 10 ml). Tambahkan hati-hati tetes demi tetes 30% *hidrogen peroksida P* biarkan reaksi terjadi dan panaskan kembali diantara penetesan. (Tambahkan dengan sangat hati-hati beberapa tetes pertama dengan mencampur secukupnya, untuk menghindari reaksi cepat). Hentikan pemanasan bila terbentuk busa berlebih. Bila reaksi berkurang, panaskan hati-hati, goyangkan labu sesekali untuk mencegah zat melekat pada dinding labu yang kontak dengan pemanasan. Pertahankan kondisi oksidasi setiap saat selama ekstraksi dengan menambahkan sedikit demi sedikit *larutan hidrogen peroksida P*, jika campuran menjadi coklat atau gelap. Lanjutkan ekstraksi hingga zat organik terurai, naikan suhu lempeng pemanas secara bertahap hingga asap dari belerang trioksida dibebaskan dan larutan menjadi tidak berwarna atau berwarna kuning pucat. Dinginkan, tambahkan hati-hati 10 ml air, campur dan uapkan sekali lagi hingga terjadi asap tebal. Ulangi prosedur ini untuk menghilangkan sisa hidrogen peroksida. Dinginkan, tambahkan hati-hati 10 ml air, bilas dinding labu dengan beberapa ml air, dan encerkan dengan air hingga 30 ml.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Metode I*

Zat Kimia Pengganggu Lakukan seperti yang tertera pada *Metode I*.

PENETAPAN KADAR VITAMIN A <511>

METODE KIMIA

Uji 1

Cara ini digunakan untuk penetapan vitamin A dalam sediaan *farmasi*. Lakukan penetapan secepat mungkin, upayakan seminimum mungkin dari pengaruh cahaya, oksigen dari udara dan zat pengoksidasi lain, sebaiknya menggunakan alat kaca aktinik rendah dan gas inert.

Jika mengandung tokoferol, metode kromatografi yang sesuai harus digunakan.

Larutan uji Timbang *saksama*, hitung, atau ukur secara *saksama* sejumlah sediaan uji setara dengan tidak kurang dari 0,15 mg retinol tetapi tidak boleh mengandung lemak lebih dari 1 g. Bila berbentuk kapsul, tablet atau bentuk padat lainnya yang tidak dapat disabunkan secara efisien dengan cara yang diberikan, refluks dalam 10 ml air di atas tangas uap selama lebih kurang 10 menit, hancurkan bagian padat

yang masih tertinggal dengan batang pengaduk kaca tumpul, hangatkan selama lebih kurang 5 menit lagi.

Masukkan ke dalam labu kaca borosilikat yang sesuai, tambahkan 30 ml *etanol P*, dan 3 ml larutan *kalium hidroksida P* (9 dalam 10). Refluks dalam alat yang keseluruhannya terbuat dari kaca borosilikat selama 30 menit. Dinginkan larutan, tambahkan 30 ml air, masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan 4 g serbuk halus *natrium sulfat dekahidrat P*. Ekstraksi satu kali dengan 150 ml *eter P*, kocok selama 2 menit, bila terbentuk emulsi, ekstraksi lagi 3 kali, tiap kali dengan 25 ml *eter P*. Kumpulkan ekstrak eter, bila perlu cuci dengan 50 ml air dengan menggoyang perlahan-lahan. Ulangi pencucian tiga kali, tiap kali dengan 50 ml air dengan menggoyang lebih kuat. Pindahkan ekstrak eter yang telah dicuci ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan *eter P* sampai tanda.

Uapkan 25,0 ml ekstrak eter *hingga* lebih kurang 5 ml. Tanpa pemanasan dan dengan bantuan aliran gas inert atau hampa udara, lanjutkan penguapan hingga lebih kurang 3 ml. Larutkan residu dalam *isopropanol P* secukupnya hingga kadar vitamin A setara 3 μg sampai 5 μg per ml atau memberikan serapan dalam rentang 0,5 hingga 0,8 pada panjang gelombang 325 nm.

Prosedur Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 310 nm, 325 nm dan 334 nm menggunakan sel kuarsa dan gunakan *isopropanol P* sebagai blangko. Hitung kadar Vitamin A, sebagai kadar retinol, $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$, dalam mg dengan rumus:

$$\left(\frac{0,549 \times A_{325}}{(L \times C)} \right)$$

Atau

$$\left(\frac{0,549 \times [A_{325}]}{(L \times C)} \right)$$

L adalah panjang sel, dalam cm; C adalah jumlah sediaan uji dalam g, kapsul atau tablet dalam tiap 100 ml larutan akhir isopropanol; $[A_{325}]$ adalah serapan pada 325 nm yang telah dikoreksi dengan rumus:

$$[A_{325}] = (6,815 \times A_{325}) - (2,555 \times A_{310}) - (4,260 \times A_{334})$$

Tiap mg vitamin A, sebagai retinol, $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$, setara dengan 3333 unit Vitamin A FI.

Gunakan rumus pertama dimana A_{325} serapan pada 325 nm, mempunyai harga antara $[A_{325}]/1,030$ dan $[A_{325}]/0,970$. Gunakan rumus kedua dimana $[A_{325}]$ mempunyai harga kurang dari $A_{325}/1,030$.

[Catatan Rentang batas kesalahan yang menunjukkan tingkat ketidaksesuaian yang diharapkan pada hasil dari laboratorium yang berbeda pada $P = 0,05$, adalah kira-kira $\pm 8\%$.]

Uji 2

Cara ini digunakan untuk penetapan ester retinil murni atau disiapkan dari ester retinil murni menjadi eksipien dalam sediaan farmasi.

Timbang saksama 25-100 mg zat, larutkan dalam 5 ml *pentana P* dan encerkan dengan *isopropanol P* hingga kadar vitamin A setara dengan kadar retinol 3-4,5 µg per ml. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 326 nm menggunakan sel kuarsa dan gunakan *isopropanol P* sebagai blangko. Hitung kadar dalam mg vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{0,570 \times A_{326}}{(L \times C)} \right)$$

A_{326} adalah serapan pada 326 nm; L adalah panjang sel, dalam cm; C adalah kadar *Larutan uji* dalam g dalam tiap 100 ml.

Tiap mg vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, setara dengan 3333 unit vitamin A FI.

METODE KROMATOGRAFI

Prosedur kromatografi cair kinerja tinggi berikut digunakan untuk penetapan vitamin A dalam sediaan farmasi. Lakukan prosedur berikut, lindungi seluruh larutan yang mengandung dan berasal dari larutan uji dan baku pembanding dari udara dan cahaya, sebaiknya menggunakan gas inert dan alat kaca aktinik rendah.

Jika pada prosedur disebutkan menggunakan ester vitamin A (retinil asetat atau retinil palmitat), gunakan sesuai bentuk kimia yang ada dalam bahan baku.

Baku pembanding *Retinil Asetat BPFI* (Vitamin A); Pada saat digunakan, gunting ujung kapsul, keluarkan dan timbang larutan. Buang bagian yang tidak digunakan setelah kapsul dibuka. Simpan dalam wadah tertutup rapat, simpan pada tempat dingin dan kering atau pada lemari pendingin, lindungi dari cahaya. [Catatan Gunakan Vitamin A BPFI, semua bentuk retinil asetat, untuk penetapan bentuk sediaan farmasi yang pada etiket mencantumkan mengandung retinol atau ester Vitamin A (retinil asetat atau retinil palmitat).] *Retinil Palmitat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya.

Uji 1

Cara ini merupakan prosedur netral dengan cara melarutkan sampel langsung ke dalam *heksan P* dan menyuntikkan ke dalam kromatograf cair atau ekstraksi sampel dengan terlebih dahulu melarutkan sampel dalam *dimetil sulfoksida P* dan lakukan ekstraksi cair-cair untuk vitamin A menggunakan *heksan P*. Meskipun metode kromatografi dapat memisahkan bentuk *13-cis* dan semua isomer trans

vitamin A, tetapi hanya puncak semua isomer trans yang digunakan untuk menghitung vitamin A. Prosedur ini dapat digunakan untuk menentukan vitamin A dalam bahan baku, tablet vitamin larut minyak, kapsul vitamin larut minyak, tablet vitamin larut air dan minyak, kapsul vitamin larut air dan minyak, tablet vitamin dengan mineral larut air dan minyak, kapsul vitamin dengan mineral larut air dan minyak.

Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan kesesuaian sistem* dibuat sebagai berikut:

Fase gerak Gunakan *n-heksana P*.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah Vitamin A Asetat BPFI, larutkan dalam *n-heksana P*, jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif hingga kadar retinol lebih kurang 15 µg per ml. [Catatan 1 mg retinil asetat setara dengan 0,872 mg retinol.]

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Retinil Palmitat BPFI*, larutkan dalam *n-heksana P*, jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif hingga kadar retinol lebih kurang 15 µg per ml. [Catatan 1 mg retinil palmitat setara dengan 0,546 mg retinol.]

Larutan kesesuaian sistem Campur sejumlah volume sama *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2*.

Larutan uji untuk bahan baku Timbang saksama sejumlah retinil asetat atau retinil palmitat setara dengan 15 mg retinol, masukkan ke dalam labu tentukur 100 ml, larutkan dan encerkan dengan *n-heksana P* sampai tanda dan kocok. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *n-heksana P* sampai tanda dan kocok.

Larutan uji tablet Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Pindahkan sejumlah serbuk tablet tidak lebih dari 7,5 g, setara dengan tidak kurang dari 1 mg vitamin A, sebagai retinol, ($C_{20}H_{30}O$), ke dalam tabung sentrifuga yang memiliki tutup ulir berlapis *polytef*. Tambahkan 2 ml *dimetil sulfoksida P* dan 3 ml *n-heksana P* per g serbuk tablet, kocok selama 45 menit pada tangas air pada suhu 60°. [Catatan Atur pengocok untuk memastikan bahwa campuran dalam tabung tercampur dengan sempurna dan menyeluruh.] Sentrifus pada kecepatan 3000 rpm selama 10 menit dan pindahkan lapisan heksana ke dalam labu tentukur. Tambahkan 3 ml *n-heksana P* per g serbuk tablet ke dalam lapisan *dimetil sulfoksida P*, kocok kuat selama 5 menit, pindahkan lapisan heksana ke dalam labu tentukur yang sama. Ulangi ekstraksi dengan penambahan 3 bagian *n-heksana P*. Encerkan ekstrak dengan *n-heksana P* dalam labu tentukur sampai tanda. Encerkan volume larutan ini dengan *n-heksana P* untuk mendapatkan kadar 15 µg per ml vitamin A, sebagai retinol ($C_{20}H_{30}O$). [Catatan Pengenceran mungkin tidak diperlukan.]

Larutan uji kapsul Pindahkan tidak kurang dari 20 isi kapsul ke dalam wadah yang sesuai, aduk dan timbang. Pindahkan sejumlah campuran tidak lebih

dari 7,5 g, setara dengan tidak kurang dari 1 mg vitamin A, sebagai retinol ($C_{20}H_{30}O$), ke dalam tabung sentrifuga yang bersumbat ulir berlapis *polytef* [Catatan Untuk kapsul gelatin keras, buang bagian yang tidak digunakan, buka cangkang kapsul tidak kurang dari 20 kapsul, pindahkan kapsul, masukkan ke dalam wadah yang sesuai dan gerus hingga terbentuk massa yang homogen. Pindahkan sebagian massa, setara tidak kurang dari 1 mg vitamin A, sebagai retinol, ($C_{20}H_{30}O$), ke dalam tabung sentrifuga yang bersumbat ulir berlapis *polytef*.] Tambahkan 2 ml *dimetil sulfoksida P* dan 3 ml *n-heksana P* per g isi kapsul, kocok selama 45 menit pada tangas air pada suhu 60°. [Catatan Atur pengocok untuk memastikan bahwa campuran dalam tabung tercampur dengan sempurna dan menyeluruh.] Sentrifus pada kecepatan 3000 rpm selama 10 menit dan pindahkan lapisan heksana dengan cara dipipet ke dalam labu tentukur. Tambahkan 3 ml *n-heksana P* per g isi kapsul ke dalam lapisan *dimetil sulfoksida P*, kocok kuat selama 5 menit, pindahkan lapisan heksana *P* dengan cara dipipet ke dalam labu tentukur yang sama. Ulangi ekstraksi dengan penambahan 3 bagian *n-heksana P*. Encerkan ekstrak dengan *n-heksana P* dalam labu tentukur sampai tanda. Encerkan volume larutan ini dengan *n-heksana P* untuk mendapatkan kadar 15 µg per ml vitamin A, sebagai retinol, ($C_{20}H_{30}O$). [Catatan Pengenceran mungkin tidak diperlukan.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 325 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L8* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara semua bentuk *trans* retinil asetat dan semua bentuk *trans* retinil palmitat tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2* tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase, vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam bagian vitamin A yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari semua bentuk ester retinil *Larutan uji* dan *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2*; C_S adalah kadar retinol,

$C_{20}H_{30}O$, dalam µg per ml *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2* dan C_U adalah kadar vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2

Prosedur ini dilakukan dengan mencampurkan sampel dengan asam sulfat metanolat, ekstraksi dengan 2,2,4-trimetilpentana *P*. Persiapan sampel dapat digunakan untuk formulasi yang mengandung vitamin A, D dan E. Termasuk juga tablet vitamin larut minyak, kapsul vitamin larut minyak, tablet vitamin larut air dan minyak, kapsul vitamin larut air dan minyak, tablet vitamin dengan mineral larut air dan minyak dan kapsul vitamin dengan mineral larut air dan minyak.

Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Pereaksi* dibuat sebagai berikut:

Fase gerak Campuran *n-heksana P-etil asetat P* (99,7:0,3).

Larutan asam sulfat metanolat 3 N Tambahkan 9 ml asam sulfat *P* ke dalam 80 ml metanol *P* dalam labu tentukur 100 ml dengan hati-hati. Dinginkan dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Larutan natrium askorbat-pirogalol Masukkan 10 g natrium askorbat *P* dan 5 g pirogalol *P* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan air secukupnya hingga terlarut. Tambahkan 1,7 ml asam sulfat *P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan lecitin Timbang saksama sejumlah lecitin, larutkan dan encerkan dengan 2,2,4-trimetilpentana *P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah Retinil Asetat BPFI, larutkan dalam 2,2,4-trimetilpentana *P*, hingga kadar retinol lebih kurang 15 µg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah Retinil Palmitat BPFI, larutkan dalam 2,2,4-trimetilpentana *P*, hingga kadar retinol lebih kurang 15 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Campur sejumlah volume sama *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2*.

Larutan uji tablet [Catatan Persiapan ini dapat digunakan untuk menentukan vitamin A, vitamin D dan vitamin E yang terdapat dalam formulasi. Jumlah sampel dapat disesuaikan dengan serapan dari vitamin tertentu.] Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Pindahkan sejumlah serbuk tablet setara dengan antara 0,4 mg dan 2,5 mg retinol. Tambahkan 0,5 g natrium bikarbonat *P*, 1,5 ml *Larutan lecitin* dan 12,5 ml 2,2,4-trimetilpentana *P*, dispersikan menggunakan vortex. Tambahkan 6 ml *Larutan natrium askorbat-pirogalol*, kocok perlahan dan awaudarkan. Lanjutkan pengocokan selama 12 menit. Tambahkan 6 ml *dimetil sulfoksida P*, aduk dengan vortex hingga membentuk suspensi, kocok selama 12 menit dan awaudarkan. Tambahkan 6 ml *Larutan asam sulfat metanolat 3 N*, aduk dengan vortex hingga membentuk suspensi dan kocok selama 12 menit. Tambahkan 12,5 ml 2,2,4-trimetilpentana *P*,

aduk dengan vortex hingga membentuk suspensi, kocok selama 10 menit. Sentrifus selama 10 menit untuk memisahkan larutan emulsi dan beningan. Jika diperlukan, larutkan beningan dengan 2,2,4-trimetilpentana P hingga mendekati kadar Larutan baku.

Larutan uji kapsul [Catatan Persiapan ini dapat digunakan untuk menentukan vitamin A, vitamin D dan vitamin E yang ada dalam formulasi. Jumlah sampel dapat disesuaikan dengan serapan dari vitamin tertentu.] Timbang tidak kurang dari 20 kapsul ke dalam botol timbang yang telah ditara. Gunakan pemotong tajam jika diperlukan, buka kapsul hati-hati, tanpa kehilangan bagian cangkang, pindahkan isi ke dalam gelas piala 100 ml. Cuci dengan eter P untuk hilangkan semua isi yang masih menempel pada cangkang kapsul. Buang hasil cucian dan keringkan cangkang kapsul dengan bantuan aliran udara. Timbang berat cangkang kapsul kosong ke dalam botol timbang yang telah ditara dan hitung berat bersih isi kapsul. Timbang sejumlah isi kapsul, setara dengan lebih kurang 2,5 mg vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, berdasarkan yang tertera pada etiket. Tambahkan 0,5 g natrium bikarbonat P; 1,5 ml Larutan lecithin; 12,5 ml 2,2,4-trimetilpentana P dan aduk dengan vortex. Tambahkan 6 ml Larutan natrium askorbat-pirogalol, kocok perlahan dan awaudarakan. Lanjutkan pengocokan selama 12 menit. Tambahkan 6 ml dimetil sulfoksida P, aduk dengan vortex hingga membentuk suspensi, kocok selama 12 menit. Tambahkan 6 ml Larutan asam sulfat metanolat 3 N, aduk dengan vortex hingga membentuk suspensi, kocok selama 12 menit. Tambahkan 12,5 ml 2,2,4-trimetilpentana P, aduk dengan vortex hingga membentuk suspensi, kocok selama 10 menit. Sentrifus selama 10 menit untuk memisahkan larutan emulsi dan beningan. Jika diperlukan, larutkan beningan dengan 2,2,4-trimetilpentana P hingga mendekati kadar Larutan baku.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 325 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi L24 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara semua bentuk trans retinil asetat dan semua bentuk trans retinil palmitat tidak kurang dari 8,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 μ l) Larutan baku 1 atau Larutan baku 2 dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, vitamin A sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam bagian vitamin A yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari semua bentuk trans ester retinil Larutan uji dan Larutan baku 1 atau Larutan baku 2; C_S adalah kadar retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam μ g per ml Larutan baku 1 atau Larutan baku 2 dan C_U adalah kadar vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam μ g per ml Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Gunakan 26,5 ml volume akhir Larutan uji untuk menghitung kadar nominal.]

Uji 3

Prosedur ini dilakukan dengan penyabunan baku pembanding dan zat, dilanjutkan dengan ekstraksi cair-cair vitamin A dari zat dengan campuran n-heksana P-metilena klorida P (3:1). Bentuk 13-cis dan semua bentuk trans isomer vitamin A dapat dikarakterisasi dan dihitung. Prosedur ini dapat digunakan untuk tablet vitamin larut minyak, kapsul vitamin larut minyak, tablet vitamin larut air dan minyak, kapsul vitamin larut air dan minyak, tablet vitamin dengan mineral larut air dan minyak, kapsul vitamin dengan mineral larut air dan minyak.

Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, Larutan baku, Larutan uji dan Pereaksi dibuat sebagai berikut:

Fase gerak Campuran n-heksana P-isopropanol P (92:8).

Pelarut ekstraksi Campuran n-heksana P-metil klorida P (3:1).

Larutan kalium hidroksida Timbang saksama sejumlah kalium hidroksida P, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 800 mg per ml. [Catatan Hati-hati memasukkan kalium hidroksida P ke dalam air, campur dan dinginkan.]

Pengencer Timbang saksama sejumlah pirogalol P larutkan dan encerkan dengan etanol P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Retinil Asetat BPFI atau Retinil Palmitat BPFI, Encerkan dengan Pengencer hingga kadar retinol, $C_{20}H_{30}O$, 8,5 μ g per ml. Pindahkan 10 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat, tambahkan 5 ml air, 5 ml Pengencer, 3 ml Larutan kalium hidroksida. Tutup rapat, kocok pada tangas air selama 15 menit pada suhu $60^\circ \pm 5^\circ$ dan dinginkan pada suhu ruang. Tambahkan 7 ml air dan 25,0 ml Pelarut ekstraksi. Tutup rapat, kocok kuat selama 60 detik. Bilas bagian labu dengan 60 ml air dan diamkan selama 10 menit hingga lapisan terpisah. Pipet lapisan organik untuk disuntikkan ke dalam kromatograf. Larutan baku mengandung retinol 3,4 μ g per ml.

Larutan uji kapsul Timbang tidak kurang dari 20 kapsul dalam botol timbang yang telah ditara. Buka kapsul, tanpa kehilangan bagian cangkang, masukkan isi ke dalam gelas piala 100 ml. Cuci dengan eter P

untuk hilangkan semua isi yang masih menempel pada cangkang kapsul. Buang hasil cucian dan keringkan cangkang kapsul dengan bantuan aliran udara. Timbang berat cangkang kapsul kosong dalam botol timbang yang telah ditara dan hitung berat bersih isi kapsul. Pindahkan sejumlah isi kapsul, setara dengan 1,3 mg retinol ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat. Tambahkan 5 ml air, 15 ml *Pengencer* dan 3 ml *Larutan kalium hidroksida*. Tutup rapat, kocok pada pengocok mekanik tangas air selama 15 menit pada suhu $60^{\circ}\pm 5^{\circ}$ dan dinginkan pada suhu ruang. Tambahkan 7 ml air dan 25,0 ml *Pelarut ekstraksi*. Tutup rapat, kocok kuat selama 60 detik atau lebih lama jika diperlukan sampai ekstraksi sempurna. Bilas labu dengan 60 ml air dan diamkan selama 10 menit sampai lapisan terpisah. [Catatan Tidak boleh dikocok, karena akan menyebabkan terbentuk emulsi.] Pipet lapisan organik, jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Pelarut ekstraksi* hingga kadar retinol $3,4 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan uji tablet Serbukkan beberapa jumlah tablet. Pindahkan sejumlah serbuk tablet setara dengan 1,3 mg retinol ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat. Tambahkan 5 ml air, 15 ml *Pengencer* dan 3 ml *Larutan kalium hidroksida*. Tutup rapat, kocok pada pengocok mekanik tangas air selama 15 menit pada suhu $60^{\circ}\pm 5^{\circ}$ dan dinginkan pada suhu ruang. Tambahkan 7 ml air dan 25,0 ml *Pelarut ekstraksi*. Tutup rapat, kocok kuat selama 60 detik atau lebih lama jika diperlukan sampai ekstraksi sempurna. Bilas labu dengan 60 ml air dan diamkan selama 10 menit sampai lapisan terpisah. [Catatan Tidak boleh dikocok, karena akan menyebabkan terbentuk emulsi.] Pipet lapisan organik dan encerkan dengan *Pelarut ekstraksi* hingga kadar retinol $3,4 \mu\text{g}$ per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 335 nm dan kolom 6,2 mm x 8 cm, berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 4 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40° . Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase vitamin A, sebagai retinol, $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$, dalam bagian vitamin A yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{T1}}{r_{T2}}\right)\left(\frac{C_s}{C_U}\right) \times 100$$

r_{T1} dan r_{T2} berturut-turut adalah jumlah respons puncak dari semua bentuk trans ester retinil dan 13-cis

ester retinil *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar retinol, $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$, dalam μg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar vitamin A, sebagai retinol, $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$, dalam μg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 4

Prosedur ini dilakukan dengan ekstraksi cair-cair vitamin A dengan *heksana P*, uapkan *heksana* dan rekonstitusikan residu dalam campuran *tetrahidrofur*an *P-asetonitril P* (1:1). Prosedur ini dapat digunakan untuk vitamin A dalam larutan oral vitamin larut dalam air dan minyak, larutan oral vitamin dan mineral yang larut dalam air dan minyak.

Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Pengencer* dibuat sebagai berikut:

Fase gerak Campuran *metanol P-asetonitril P-n-heksana P* (46,5:46,5:7,0).

Pengencer Campuran *tetrahidrofur*an *P-asetonitril P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Retinil Asetat BPFI* atau *Retinil Palmitat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar retinol, $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$, 0,33 mg per ml.

Larutan uji sediaan cair Ukur saksama sejumlah volume larutan oral, setara dengan lebih kurang retinol 3,3 mg, masukkan ke dalam corong pisah 500 ml yang berisi 10 ml air dan 20 ml *etanol mutlak P*. Tambahkan 150 ml *heksana P*, tutup dan kocok selama 1 menit. Tambahkan lagi 150 ml *heksana P*, tutup, kocok dan diamkan hingga lapisan terpisah. Buang lapisan air dan saring ekstrak *heksana* melalui *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam labu alas bulat 500 ml. Uapkan larutan hingga kering dengan bantuan penguap berputar pada tangas air suhu 65° . Segera tambahkan 10,0 ml *Pengencer*, goyang hingga residu larut dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 50 cm (dibuat dari gabungan dua kolom 4,6 mm x 25 cm), berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40° . Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase vitamin A, sebagai retinol, $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$, dalam bagian vitamin A yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari semua bentuk trans ester retinil *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam μg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam μg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

ISI MINIMUM <861>

Ruang Lingkup Pengujian dan spesifikasi berikut digunakan untuk sediaan krim, gel, losio, salep, pasta, serbuk, aerosol dan sediaan semprot yang dikemas dalam wadah. Untuk mengurangi pengaruh udara yang terperangkap dalam produk yang dinyatakan dalam volume, penetapan isi minimum menggunakan bobot dari volume dengan menghitung bobot jenis sediaan.

Tujuan Penetapan isi minimum bertujuan untuk memastikan bahwa jumlah sediaan yang dimasukkan ke dalam wadah sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket.

Prosedur untuk sediaan bukan aerosol

Untuk wadah yang diberi etiket bobot

Ambil sebanyak 10 wadah, hilangkan semua etiket yang dapat mempengaruhi bobot selama isi wadah dikeluarkan. Bersihkan dan keringkan dengan sempurna bagian luar wadah dengan cara yang sesuai, kemudian timbang satu per satu. Keluarkan isi secara kuantitatif dari masing-masing wadah, potong ujung wadah, jika perlu cuci dengan pelarut yang sesuai, hati-hati agar tutup dan bagian lain wadah yang pada awal telah ditimbang tidak terpisah. Keringkan dan timbang kembali masing-masing wadah kosong beserta bagian-bagiannya yang telah ditimbang pada penimbangan pertama. Tetapkan bobot bersih masing-masing isi wadah dan rata-rata isi bersih dari seluruh wadah. Perbedaan antara kedua penimbangan adalah bobot bersih isi wadah.

Untuk wadah yang diberi etiket volume

Lakukan prosedur yang sama seperti tertera pada *Untuk wadah yang diberi etiket bobot*. Ubah bobot ke volume menggunakan perhitungan bobot jenis. Pendekatan yang disarankan untuk menetapkan bobot jenis zat uji sebagai berikut:

1. Tara labu tentukur 100-ml berisi 50,0 ml pelarut yang dapat bercampur dengan sediaan yang diuji.
2. Masukkan lebih kurang 25 ml sediaan, kemudian kocok hingga tercampur rata.
3. Timbang kembali labu tentukur (W).
4. Tambahkan pelarut melalui buret sampai tanda, sambil diaduk perlahan. Catat volume yang digunakan dalam buret.
5. Hitung bobot jenis zat uji dengan rumus:

W adalah bobot sediaan dalam g; V adalah 50,0 ml dikurangi volume pelarut yang digunakan dalam buret untuk mencapai volume labu tentukur-100 ml.

Metode lain dapat digunakan dalam penentuan bobot jenis, tergantung jenis sediaan (misal formulasi non air). Jika wadah kurang dari 25 ml, dapat digunakan gelas ukur dengan skala lebih kecil dan jumlah pelarut disesuaikan.

Prosedur alternatif yaitu tuangkan isi dari 10 wadah ke dalam 10 gelas ukur yang sesuai, hingga seluruh isi keluar dengan sempurna. Catat volume dari masing-masing isi wadah.

Kriteria Penerimaan

Tahap	Jumlah wadah	Kriteria penerimaan
Tahap 1	10	Rata-rata isi bersih dari 10 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket Untuk bobot atau volume sediaan ≤ 60 g atau 60 ml - Isi bersih masing-masing wadah tidak kurang dari 90% jumlah yang tertera pada etiket - Jika terdapat 1 wadah yang kurang dari 90% lakukan pengujian terhadap 20 wadah tambahan (tahap 2) Untuk bobot atau volume sediaan > 60 g atau 60 ml - Isi bersih masing-masing wadah tidak kurang dari 95% jumlah yang tertera pada etiket - Jika terdapat 1 wadah yang kurang dari 95% lakukan pengujian terhadap 20 wadah tambahan (tahap 2)
Tahap 2	20	Rata-rata isi bersih dari total 30 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket. Untuk bobot atau volume sediaan ≤ 60 g atau 60 ml Tidak lebih 1 dari 30 wadah yang isinya kurang dari 90% jumlah yang tertera pada etiket Untuk bobot atau volume sediaan > 60 g atau 60 ml Tidak lebih 1 dari 30 wadah yang isinya kurang dari 95% jumlah yang tertera pada etiket

$$\frac{W}{V}$$

Prosedur untuk sediaan aerosol dan semprot

Ambil sebanyak 10 wadah, hilangkan semua etiket yang dapat mempengaruhi bobot pada waktu isi wadah dikeluarkan. Bersihkan dan keringkan dengan sempurna bagian luar wadah dengan cara yang sesuai, dan timbang satu per satu. Keluarkan isi tiap wadah dengan menggunakan cara yang aman, misalnya dengan pendinginan untuk menurunkan tekanan dalam wadah, buka katup, dan tuang. Keluarkan isi yang tertinggal dengan pelarut yang sesuai, kemudian bilas dengan sejumlah kecil *metanol P*. Panaskan wadah, katup, dan bagian lain wadah pada suhu 100° selama 5 menit. Dinginkan dan timbang kembali tiap wadah beserta bagiannya. Perbedaan antara penimbangan pertama dan penimbangan wadah kosong adalah bobot bersih isi wadah. Lakukan perhitungan bobot bersih pada masing-masing wadah yang diuji.

Kriteria Penerimaan

Bobot bersih isi wadah masing-masing dari 10 wadah yang diuji tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI DISOLUSI <1231>

Uji ini digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan yang digunakan secara oral. Pada lampiran ini, satuan sediaan yang dimaksud adalah 1 tablet atau 1 kapsul atau sejumlah yang ditentukan. Dari jenis alat yang diuraikan di sini, gunakan salah satu sesuai dengan yang tertera dalam masing-masing monografi. Bila pada etiket dinyatakan bahwa sediaan bersalut enterik, sedangkan dalam masing-masing monografi, uji disolusi atau uji waktu hancur tidak secara khusus dinyatakan untuk sediaan lepas tunda, prosedur dan interpretasi yang tertera pada sediaan lepas tunda dapat digunakan, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi. Untuk kapsul gelatin keras atau lunak dan tablet salut gelatin, yang tidak memenuhi syarat uji disolusi, ulangi uji sebagai berikut:

- Jika media disolusi yang dinyatakan pada masing-masing monografi adalah air atau media dengan pH kurang dari 6,8 gunakan media yang sama dengan penambahan pepsin yang dimurnikan hingga aktivitas tidak lebih dari 750.000 Unit per 1000 ml.
- Untuk media dengan pH 6,8 atau lebih besar, dapat ditambahkan pankreatin hingga aktivitas protease tidak lebih dari 1750 Unit FI per 1000 ml.

Baku pembanding Gunakan Tablet lepas lambat Klorfeniramin Maleat BPFI, Tablet Prednison BPFI.

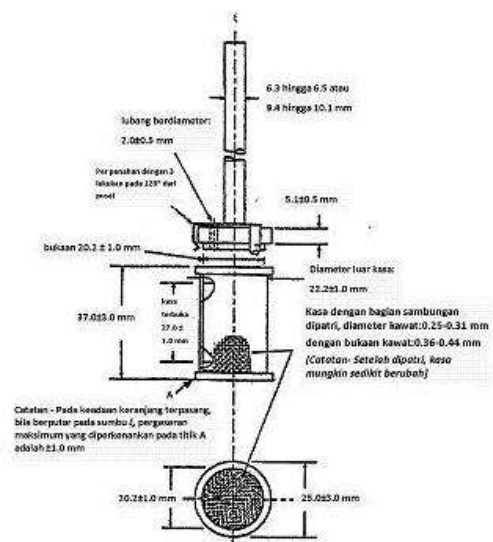
ALAT

Alat 1 (Tipe Keranjang)

Alat terdiri dari sebuah wadah bertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan¹ lain yang inert; sebuah motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor; dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada 37±0,5⁰

selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan atau getaran signifikan yang melebihi gerakan akibat perputaran alat pengaduk. Akan lebih baik apabila alat yang digunakan memungkinkan pengamatan contoh dan alat pengaduk selama pengujian berlangsung. Wadah disolusi berbentuk silinder dengan dasar setengah bola dengan dimensi dan kapasitas sebagai berikut: untuk kapasitas nominal 1000 ml, tinggi 160 mm hingga 210 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm; untuk yang berkapasitas nominal 2000 ml, tinggi 280 mm hingga 300 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm; untuk kapasitas nominal 4000 ml, tinggi 280 mm hingga 300 mm dan diameter dalam 145 mm hingga 155 mm. Tepi bagian atas wadah melebar. Untuk mencegah penguapan dapat digunakan suatu penutup² yang cocok. Batang logam berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal wadah, berputar dengan halus dan tanpa goyangan yang berarti yang dapat mempengaruhi hasil uji. Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4%.

Komponen batang logam dan keranjang yang merupakan bagian dari pengaduk terbuat dari baja tahan karat tipe 316 atau bahan lain yang inert sesuai dengan spesifikasi pada Gambar 1. Dapat juga digunakan keranjang berlapis emas setebal 0,0001 inci (2,5 µm). Sediaan dimasukkan ke dalam keranjang yang kering pada tiap awal pengujian. Selama pengujian berlangsung jarak antara bagian dasar dalam wadah dan keranjang adalah 25 mm ± 2 mm.



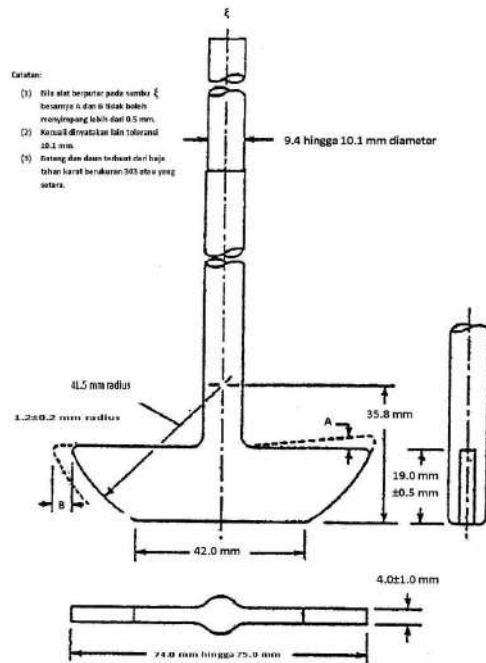
Gambar 1 Pengaduk Bentuk Keranjang

¹Bahan tidak boleh menyerap, bereaksi, atau mengganggu spesimen yang diuji.

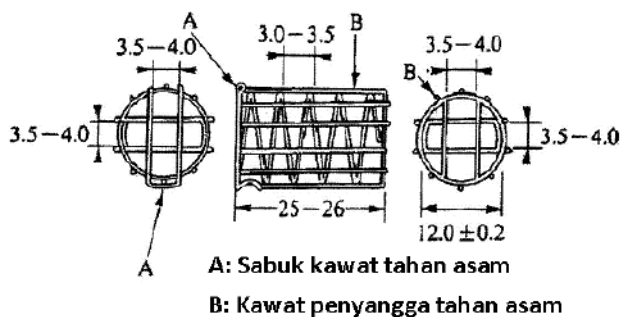
²Penutup yang digunakan tetap memberikan keleluasaan untuk memasukkan termometer dan pengambilan cuplikan.

Alat 2 (Tipe Dayung)

Sama seperti Alat 1, kecuali pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Dayung memenuhi spesifikasi pada Gambar 2. Jarak $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai diputar. Sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan. Alternatif pemberat (sinker) ditunjukkan pada Gambar 2a. Alat lain yang dapat mencegah mengapungnya sediaan dan telah divalidasi dapat digunakan.



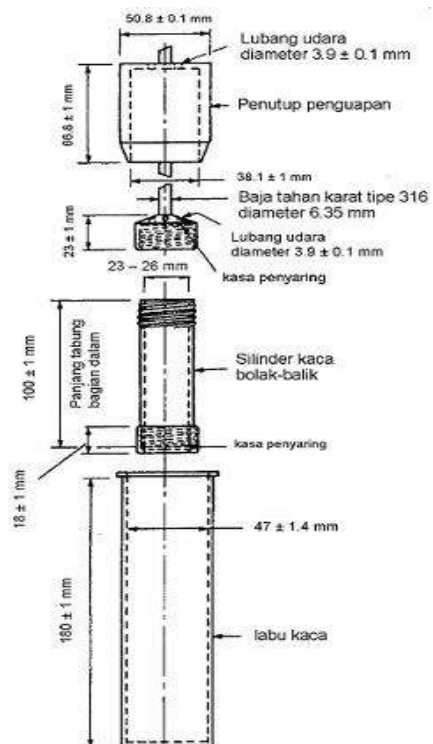
Gambar 2 Pengaduk Bentuk Dayung



Gambar 2a Pemberat (sinker)

Alat 3 (Silinder Kaca Bolak-Balik)

Alat terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder; rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak balik; penyambung inert dari baja tahan karat (tipe 316 atau yang setara) dan kasa polipropilen yang terbuat dari bahan yang sesuai, inert dan tidak mengabsorpsi, dirancang untuk menyambungkan bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak balik; dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk menggerakkan silinder bolak balik secara vertikal dalam labu dan jika perlu silinder dapat digeser secara horizontal dan diarahkan ke deretan labu yang lain. Labu tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai dengan ukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ selama pengujian berlangsung. Bagian dari alat, termasuk lengkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan atau getaran signifikan di luar yang disebabkan oleh gerakan halus silinder yang bergerak turun-naik. Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih dan mempertahankan kecepatan bolak balik seperti tertera dalam monografi dalam batas lebih kurang 5%. Akan lebih baik apabila alat yang digunakan memungkinkan pengamatan contoh dan silinder selama pengujian berlangsung. Wadah dilengkapi dengan penutup yang berada tetap pada tempatnya untuk mencegah penguapan selama pengujian dilakukan. Setiap komponen harus memenuhi ukuran seperti tertera pada Gambar 3 kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.



Gambar 3 Alat 3 (Silinder kaca bolak-balik)

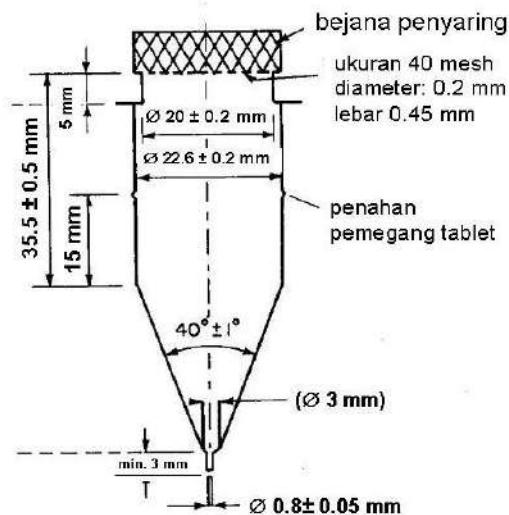
Alat 4 (Sel Yang Dapat Dialiri)

Alat terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk *Media disolusi*; sebuah sel yang dapat dialiri; sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu *Media disolusi* pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ (Gambar 2 dan Gambar 3). Ukuran sel dinyatakan dalam masing-masing monografi.

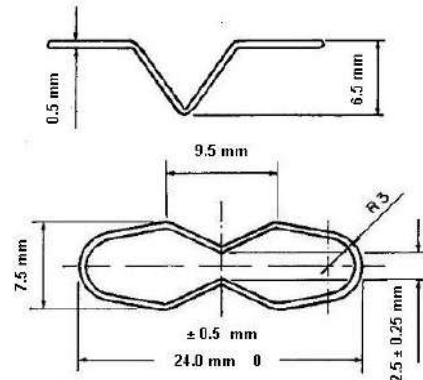
Pompa mendorong *Media disolusi* ke atas melalui pompa sel. Pompa memiliki kapasitas aliran antara 240 ml per jam dan 960 ml per jam, dengan laju alir baku 4 ml, 8 ml dan 16 ml per menit. Alat memberikan aliran konstan ($\pm 5\%$ dari laju alir); profil aliran adalah sinusoidal dengan 120 ± 10 pulsa/denyt per menit. Pompa tanpa denyut juga dapat digunakan. Bagaimanapun juga, uji disolusi menggunakan sel yang dapat dialiri harus memperhatikan laju aliran dan denyut.

Sel (Gambar 4 dan Gambar 5) terbuat dari bahan yang inert dan transparan, dipasang vertikal dengan suatu sistem penyaring (seperti tertera pada masing-masing monografi) yang mencegah lepasnya partikel tidak larut dari bagian atas sel; diameter sel baku adalah 12 mm dan 22,6 mm; bagian bawah yang meruncing umumnya diisi dengan butiran kaca kecil dengan diameter lebih kurang 5 mm yang diletakkan pada bagian ujung untuk mencegah cairan masuk ke dalam tabung; terdapat suatu alat pemegang tablet (Gambar 4a dan Gambar 5a) untuk meletakkan bentuk sediaan tertentu, misalnya tablet tatahan. Sel tercelup dalam sebuah tangas air dan suhu dipertahankan $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

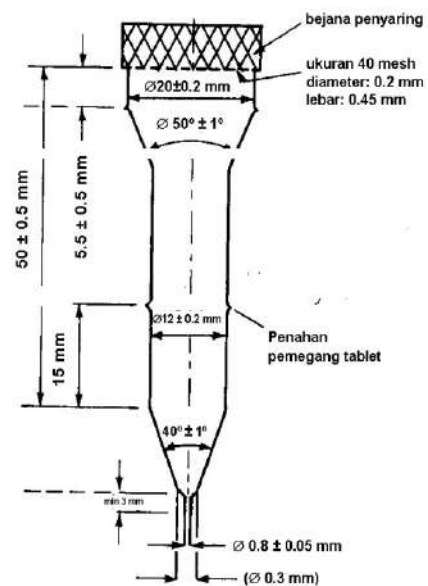
Alat menggunakan mekanisme penjepit dan dua cincin bentuk O untuk menahan sel. Pompa terpisah dari unit disolusi untuk melindungi unit disolusi dari getaran yang berasal dari pompa. Posisi pompa tidak boleh lebih tinggi dari posisi labu penampung. Sambungan pipa harus sependek mungkin. Gunakan pipa politef dengan diameter dalam 1,6 mm dan sambungan yang ujungnya melebar dan inert secara kimia.



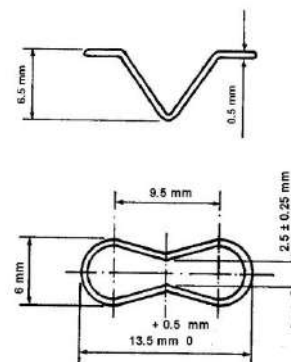
Gambar 4 Sel besar untuk tablet dan kapsul



Gambar 4a Alat pemegang tablet untuk sel besar



Gambar 5 Sel kecil untuk tablet dan kapsul



Gambar 5a Alat pemegang tablet untuk sel kecil

KESESUAIAN ALAT

Penetapan uji kesesuaian dari uji disolusi meliputi kesesuaian terhadap ukuran dan toleransi untuk alat seperti tersebut diatas. Sebagai tambahan, parameter uji kritis dipantau secara periodik selama pengujian, meliputi: volume, suhu media disolusi, kecepatan rotasi (alat 1 dan alat 2), kecepatan turun naik (alat 3)

dan laju alir media (alat 4) Penetapan kinerja penerimaan uji disolusi dilakukan secara periodik. Kesesuaian untuk masing masing alat dilakukan dengan verifikasi kinerja.

Verifikasi kinerja, Alat 1 dan 2 Lakukan pengujian masing-masing wadah menggunakan 1 tablet *Prednison BPFI* sesuai dengan kondisi operasional yang ditentukan.

Alat dianggap sesuai bila hasil yang diperoleh berada dalam rentang yang diperbolehkan seperti tertera pada sertifikat dari tablet yang bersangkutan.

Verifikasi kinerja, Alat 3 Lakukan pengujian masing-masing wadah menggunakan 1 tablet lepas lambat *Klorfeniramin Maleat BPFI* sesuai dengan kondisi operasional yang ditentukan. Alat dianggap sesuai bila hasil yang diperoleh berada dalam rentang yang diperbolehkan dalam sertifikat dari tablet yang bersangkutan.

PROSEDUR

Alat 1 dan Alat 2

SEDIAAN LEPAS SEGERA

Masukkan sejumlah volume ($\pm 1\%$) *Media disolusi* seperti tertera pada masing-masing monografi ke dalam wadah pada alat yang sesuai, jalankan pemanas alat hingga *Media disolusi* mencapai suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, hentikan alat, angkat termometer. Masukkan 1 unit sediaan ke dalam masing-masing wadah, jaga agar gelembung udara tidak menempel pada permukaan sediaan, dan segera operasikan alat pada kecepatan yang sesuai dengan yang tertera pada masing-masing monografi. Dalam interval waktu yang ditentukan, atau pada tiap waktu yang tertera ambil sejumlah sampel pada daerah pertengahan antara permukaan *Media disolusi* dan bagian atas keranjang atau dayung, tidak kurang dari 1 cm dari dinding wadah [Catatan Bila pengambilan sampel dinyatakan pada beberapa waktu, ganti jumlah volume alikot yang diambil dengan sejumlah volume *Media disolusi* yang sama yang bersuhu 37° , atau bila ini dapat menunjukkan bahwa penggantian media tidak diperlukan, lakukan koreksi perubahan volume pada perhitungan. Jaga labu tetap tertutup selama pengujian dan amati suhu pada saat pengadukan sesuai waktu yang dibutuhkan]. Lakukan analisis seperti tertera pada masing-masing monografi, menggunakan metode penetapan kadar yang sesuai. [Catatan : Larutan Uji disaring segera pada saat sampling kecuali proses penyaringan tidak diperlukan. Gunakan penyaring yang inert yang tidak menyebabkan absorpsi zat aktif atau dapat mempengaruhi analisis]. Ulangi pengujian menggunakan sediaan uji tambahan bila diperlukan.

Bila digunakan alat otomatis untuk pengambilan sampel ataupun peralatan yang dimodifikasi, hasil verifikasi alat tersebut harus menunjukkan hasil yang sama dengan alat yang baku seperti tertera pada ketentuan umum.

Media disolusi Gunakan media disolusi yang sesuai seperti tertera pada masing-masing monografi. Pengukuran volume dilakukan pada suhu antara 20° dan 25° . Bila *Media disolusi* adalah suatu larutan dapar, atur pH larutan sedemikian hingga berada dalam batas 0,05 satuan pH yang tertera pada masing-masing monografi. [Catatan Gas terlarut dapat membentuk gelembung yang dapat merubah hasil pengujian. Oleh karena itu gas terlarut harus dihilangkan terlebih dahulu sebelum pengujian dimulai. Salah satu metoda deaerasi sebagai berikut: Panaskan media, sambil diaduk perlahan, hingga suhu 41° , segera saring menggunakan vakum dengan penyaring berporositas $0,45\mu\text{m}$ atau kurang, dengan pengadukan yang kuat, dan pengadukan yang terus menerus sambil divakum selama lebih kurang 5 menit. Cara deaerasi lain yang sudah divalidasi dalam menghilangkan gas terlarut dapat digunakan].

Waktu Pengambilan cuplikan harus dilakukan pada waktu yang dinyatakan dengan toleransi $\pm 2\%$. Bila dalam spesifikasi hanya terdapat satu waktu, pengujian dapat diakhiri dalam waktu yang lebih singkat bila persyaratan jumlah minimum yang terlarut telah dipenuhi.

Prosedur untuk Gabungan sampel untuk sediaan lepas segera Gunakan prosedur ini bila prosedur untuk gabungan sampel dinyatakan pada masing-masing monografi. Lakukan seperti pada *Prosedur* pada *Alat 1* dan *Alat 2* pada sediaan lepas segera. Campur sejumlah sama filtrat larutan dari enam atau duabelas contoh yang diambil, dan gunakan gabungan sampel sebagai sampel uji. Tentukan nilai rata-rata jumlah zat terlarut dalam gabungan sampel.

SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Lakukan sesuai dengan Sediaan lepas segera.

Media disolusi Lakukan seperti pada *Sediaan lepas segera*.

Waktu Waktu pengambilan cuplikan umumnya tiga titik, dinyatakan dalam satuan jam. [Catatan Ganti alikot yang diambil untuk analisis dengan sejumlah volume sama media disolusi yang baru pada suhu yang dinyatakan dalam monografi atau jika dapat ditunjukkan bahwa penggantian media tidak diperlukan, lakukan koreksi terhadap perubahan volume dalam perhitungan. Jaga wadah agar selalu

tertutup selama penetapan dan periksa suhu campuran uji pada waktu tertentu.]

SEDIAAN LEPAS TUNDA

Gunakan metoda A atau metoda B dan alat yang ditentukan dalam masing-masing monografi. Kecuali dinyatakan lain pengambilan cuplikan harus dilakukan pada waktu yang dinyatakan dengan toleransi $\pm 2\%$.

Metode A

Prosedur (kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi)

Tahap asam Masukkan 750 ml *asam hidroklorida 0,1 N* dalam wadah dan pasang alat. Biarkan media hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. Masukkan satu satuan sediaan ke dalam alat, tutup wadah, jalankan alat pada kecepatan yang tertera pada masing-masing monografi.

Setelah 2 jam pengujian tahap asam, ambil sejumlah cairan alikot dan lanjutkan segera seperti tertera pada tahap dapar.

Lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan yang sesuai, seperti dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Tahap dapar [Catatan Lakukan penambahan dapar dan pengaturan pH dalam waktu tidak lebih dari 5 menit].

Jalankan alat pada kecepatan seperti tertera pada monografi, tambahkan 250 ml larutan *natrium fosfat berbasa tiga 0,2 M* yang bersuhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ke dalam labu. Jika perlu atur pH hingga $6,8 \pm 0,05$ dengan penambahan *asam hidroklorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*. Lanjutkan pengujian selama 45 menit atau selama waktu seperti dinyatakan pada masing-masing monografi. Pada akhir periode pengujian, ambil sejumlah cairan alikot. Lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan yang sesuai seperti dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Penetapan dapat diakhiri dalam periode yang lebih singkat dari yang dinyatakan untuk *Tahap dapar* bila persyaratan jumlah minimum terlarut dipenuhi pada waktu lebih awal.

Metode B

Prosedur (kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi)

Tahap asam Masukkan 1000 ml *asam hidroklorida 0,1 N* dalam labu dan pasang alat. Biarkan media hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. Masukkan satu unit sediaan ke dalam alat, tutup wadah, jalankan alat pada kecepatan yang tercantum dalam masing-masing monografi.

Setelah 2 jam pengujian tahap asam, ambil sejumlah cairan alikot dan lanjutkan segera seperti tercantum pada tahap dapar.

Lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan kadar yang sesuai,

seperti yang tercantum pada masing-masing monografi.

Tahap dapar [Catatan Pada tahap ini gunakan dapar yang terlebih dahulu dipanaskan hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$]. Buang larutan asam dari labu, tambahkan ke dalam labu 1000 ml dapar fosfat pH 6,8, yang dibuat dengan cara mencampur *asam hidroklorida 0,1 N* dengan *natrium fosfat berbasa tiga 0,2 M* (3:1), jika perlu atur pH hingga $6,8 \pm 0,05$ dengan penambahan *asam hidroklorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*. [Catatan Penggantian media disolusi dapat juga dilakukan dengan mengeluarkan labu berisi larutan asam dari alat dan menggantinya dengan labu lain yang berisi larutan dapar dan memindahkan sediaan uji ke dalam labu yang berisi larutan dapar tersebut]

Jalankan kembali alat selama 45 menit atau selama waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Pada akhir periode pengujian, ambil sejumlah cairan alikot, lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan yang sesuai seperti dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Penetapan dapat diakhiri dalam periode yang lebih singkat dari yang dinyatakan untuk *Tahap dapar* bila persyaratan jumlah minimum terlarut dipenuhi pada waktu lebih awal.

Alat 3

SEDIAAN LEPAS SEGERA

Masukkan sejumlah volume media disolusi ke dalam labu, pasang alat, biarkan media disolusi hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, keluarkan termometer dari alat. Masukkan satu unit sediaan pada masing-masing dari enam silinder, hati-hati jangan sampai ada gelembung udara pada permukaan tiap unit sediaan, segera jalankan alat seperti tertera pada masing-masing monografi. Pada gerakan turun naik, silinder bergerak melalui jarak total 9,9 cm hingga 10,1 cm. Dalam selang waktu yang dinyatakan atau pada setiap waktu yang dinyatakan, naikan silinder, dan ambil sebagian larutan uji dari tengah-tengah antara permukaan media disolusi dan alas masing-masing labu. Lakukan penetapan kadar seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika perlu, ulangi pengujian dengan sediaan lain.

Media disolusi Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 3*.

Media disolusi

Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas lambat* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas lambat* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Alat 4

SEDIAAN LEPAS SEGERA

Masukkan butiran kaca ke dalam sel seperti yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Masukkan 1 unit sediaan di atas butiran atau pada sebuah kawat pembawa jika dinyatakan dalam monografi. Pasang bagian atas penyaring, dan kencangkan bagian-bagiannya dengan penjepit yang sesuai. Masukkan *Media disolusi* yang sebelumnya sudah dipanaskan hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ dengan pompa melalui bagian dasar sel dengan laju alir seperti tertera pada masing-masing monografi dan ukur dengan ketelitian 5%. Kumpulkan larutan tiap fraksi pada tiap waktu yang ditentukan. Lakukan penetapan kadar seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika perlu ulangi pengujian dengan sediaan lain.

Media disolusi Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 4*.

Media disolusi Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 4*.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 4*.

SEDIAAN LEPAS TUNDA

Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas tunda*, pada *Alat 1* dan *Alat 2* menggunakan media yang telah ditentukan.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas tunda* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

INTERPRETASI

Sediaan Lepas Segera

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan yang diuji sesuai dengan

Tabel Penerimaan 1. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S_1 atau S_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase kadar pada etiket, angka 5%, 15%, dan 25% dalam tabel adalah persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket, dengan demikian mempunyai arti yang sama dengan Q .

Tabel Penerimaan 1

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
S_1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q + 5\%$
S_2	6	Rata-rata dari 12 unit ($S_1 + S_2$) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q , dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari $Q - 15\%$
S_3	12	Rata-rata dari 24 unit ($S_1 + S_2 + S_3$) adalah sama atau lebih besar dari Q , tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari $Q - 15\%$ dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari $Q - 25\%$.

Sediaan lepas segera gabungan sampel Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari *Gabungan sampel* sesuai dengan *Tabel Penerimaan 2*. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S_1 atau S_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket.

Tabel Penerimaan Gabungan sampel

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
S_1	6	Rata-rata jumlah zat terlarut tidak kurang dari $Q + 10\%$
S_2	6	Rata-rata jumlah zat terlarut ($S_1 + S_2$) adalah sama dengan atau lebih besar dari $Q + 5\%$
S_3	12	Rata-rata jumlah zat terlarut ($S_1 + S_2 + S_3$) adalah sama atau lebih besar dari Q

Sediaan Lepas Lambat

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan yang diuji sesuai dengan

Tabel Penerimaan 3. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap L_1 atau L_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket. Q adalah nilai rata-rata dari Q_i , jumlah zat aktif yang terlarut pada tiap-tiap dosis per interval waktu. Jika dalam monografi menyatakan lebih dari satu rentang waktu, kriteria penerimaan pada *Tabel Penerimaan 3* berlaku pada masing-masing rentang waktu.

Tabel Penerimaan 2

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
L_1	6	Tidak satu nilai pun diluar rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak satupun nilai yang kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu penetapan akhir.
L_2	6	Nilai rata-rata dari 12 unit sediaan ($L_1 + L_2$) terletak dalam tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir; tidak satupun yang lebih 10% dari jumlah yang tertera pada etiket diluar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; dan tidak ada satupun yang lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di bawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir.
L_3	12	Nilai rata-rata dari 24 unit sediaan ($L_1 + L_2 + L_3$) terletak dalam tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir; tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang diuji lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar rentang yang dinyatakan; tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang diuji lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di bawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir; dan tidak satupun dari keseluruhan unit yang diuji lebih dari 20% dari jumlah yang tertera pada etiket diluar tiap rentang yang dinyatakan, atau lebih dari 20% dari jumlah yang tertera pada etiket di bawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir.

Sediaan Lepas Tunda

Tahap asam

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan tahap tersebut dipenuhi jika jumlah zat aktif terlarut berdasarkan persentase kandungan yang tertera pada etiket sesuai dengan *Tabel Penerimaan 4*. Lakukan penetapan sampai tahap 3 kecuali jika kedua tahap asam dan dapar memenuhi persyaratan pada tahap sebelumnya.

Tabel Penerimaan 3

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
A_1	6	Tidak satupun jumlah zat aktif yang terlarut melebihi 10%.
A_2	6	Rata-rata jumlah zat aktif yang terlarut dari 12 unit sediaan ($A_1 + A_2$) tidak lebih dari 10% dan tidak satu unitpun dari jumlah zat aktif yang terlarut lebih dari 25%.
A_3	12	Rata-rata jumlah zat aktif yang terlarut dari 24 unit sediaan ($A_1 + A_2 + A_3$) tidak lebih dari 10%, dan tidak satupun dari jumlah zat aktif terlarut lebih dari 25%.

Tahap dapar

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi jika jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan uji memenuhi *Tabel Penerimaan 5*. Lakukan penetapan hingga tahap 3 kecuali hasil pada tahap sebelumnya telah memenuhi. Nilai Q pada *Tabel Penerimaan 5* adalah 75% terlarut, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi. Nilai Q yang dinyatakan pada masing-masing monografi adalah jumlah total zat aktif terlarut pada kedua tahap asam dan tahap dapar, dinyatakan dalam persen terhadap kadar yang tertera pada etiket. Nilai 5%, 15% dan 25% pada *Tabel Penerimaan 5* adalah persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket hingga nilai-nilai ini dan Q memiliki satuan yang sama.

Tabel Penerimaan 4

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
B_1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q + 5\%$.
B_2	6	Rata-rata dari 12 unit sediaan ($B_1 + B_2$) sama atau lebih besar dari Q dan tidak satu unit sediaan pun yang kurang dari $Q - 15\%$.
B_3	12	Rata-rata dari 24 unit sediaan ($B_1 + B_2 + B_3$) sama atau lebih besar dari Q , tidak lebih dari 2 unit sediaan kurang dari $Q - 15\%$ dan tidak satu unitpun yang kurang dari $Q - 25\%$.

WADAH <1271>

WADAH KACA

Wadah kaca untuk penggunaan farmasi adalah wadah yang berkontak langsung dengan sediaan farmasi. Kaca yang digunakan untuk wadah sediaan farmasi terbuat dari kaca borosilikat (netral) atau kaca soda kapur. Kaca borosilikat mengandung sejumlah oksida borat, aluminium oksida, alkali dan atau oksida alkali dan oksida alkali tanah. Kaca borosilikat mempunyai ketahanan hidrolitik tinggi dan ketahanan kejut panas yang tinggi, karena sifat khas komposisi kimia kaca tersebut; kaca ini dikelompokkan sebagai kaca Tipe I. Kaca soda kapur adalah kaca silika yang mengandung oksida logam alkali, terutama natrium oksida dan oksida alkali tanah, terutama kalsium oksida. Kaca soda kapur mempunyai ketahanan hidrolitik menengah karena sifat khas komposisi kimia kaca tersebut; kaca ini dikelompokkan sebagai kaca Tipe III. Permukaan bagian dalam wadah kaca dapat dilapisi, misalnya untuk meningkatkan ketahanan hidrolitik. Pelapisan wadah kaca Tipe III dapat meningkatkan ketahanan hidrolitik dari menengah ke tingkat lebih tinggi, sehingga terjadi perubahan pengelompokkan menjadi kaca Tipe II.

Rekomendasi berikut dapat digunakan untuk kesesuaian tipe wadah kaca yang sesuai untuk wadah sediaan farmasi, berdasarkan uji ketahanan hidrolitik. Wadah kaca Tipe I umumnya digunakan untuk sediaan parenteral dan bukan parenteral. Wadah kaca Tipe II biasanya digunakan untuk kemasan sediaan produk cair parenteral dan bukan parenteral bersifat asam dan netral. Wadah kaca Tipe II (kesesuaian ditunjukkan dengan data stabilitas) digunakan untuk sediaan parenteral bersifat alkali. Wadah kaca Tipe III biasanya tidak digunakan untuk sediaan parenteral atau serbuk untuk parenteral, kecuali jika data uji stabilitas yang sesuai menunjukkan bahwa kaca Tipe III tersebut memenuhi syarat untuk sediaan parenteral.

Permukaan bagian dalam wadah kaca dapat dilapisi untuk meningkatkan ketahanan hidrolitik. Permukaan luar wadah kaca dapat dilapisi untuk mengurangi gesekan atau untuk perlindungan terhadap abrasi atau pecah. Pelapisan permukaan luar dilakukan sedemikian rupa sehingga tidak mempengaruhi permukaan dalam wadah.

Untuk melindungi isi dari cahaya, kaca dapat diberi warna dengan penambahan sejumlah kecil oksida logam yang diuji dan memenuhi persyaratan pada *Transmisi cahaya untuk wadah kaca berwarna*. Wadah jernih atau tidak berwarna atau tembus cahaya dapat dibuat tidak tembus cahaya dengan menggunakan lapisan buram, dikecualikan dari persyaratan *Transmisi Cahaya untuk wadah kaca berwarna*.

UJI SPESIFIK

Kombinasi uji serbuk kaca dan uji permukaan kaca untuk uji ketahanan hidrolitik dapat menunjukkan tipe kaca. Ketahanan hidrolitik ditetapkan dengan

pelepasan alkali dari kaca dalam kondisi spesifik. Jumlah alkali sangat kecil dalam beberapa kasus ketahanan kaca, sehingga memerlukan ketelitian untuk semua rincian uji dan penggunaan alat berkualitas dan presisi tinggi. Pelaksanaan pengujian dengan menggunakan kaca material baku secara berulang akan membantu untuk memastikan akurasi metode. Uji ini harus dilakukan pada tempat yang relatif bebas asap dan debu yang berlebihan. Seleksi uji tertera pada *Tabel 1* dan *Tabel 2*.

Tabel 1 Penetapan Tipe Kaca

Tipe wadah	Uji	Tujuan
I, II, III	Uji Serbuk Kaca	Membedakan kaca borosilikat Tipe I dari kaca soda kapur Tipe II dan III

Permukaan bagian dalam wadah kaca yang berkontak langsung dengan sediaan farmasi dan kualitas permukaan ditentukan dengan *Uji Permukaan Kaca* untuk ketahanan hidrolitik. *Uji Goresan Permukaan* dapat digunakan untuk menentukan apakah ketahanan hidrolitik yang tinggi adalah karena komposisi kimia atau pelapisan terhadap permukaan. Jika tidak, perbandingan data dari *Uji Serbuk Kaca* dan *Uji Permukaan Kaca* dapat digunakan pada *Tabel 2*.

Tabel 2 Penetapan Ketahanan Hidrolitik Permukaan Bagian Dalam

Tipe wadah	Uji	Tujuan
I, II, III	Uji Permukaan Kaca	Menentukan ketahanan hidrolitik lapisan bagian dalam, untuk membedakan antara gelas Tipe I dan Tipe II dengan ketahanan hidrolitik yang tinggi dan gelas Tipe III dengan ketahanan hidrolitik sedang.
I, II	<i>Uji Goresan Permukaan</i> atau perbandingan data <i>Uji Serbuk Kaca</i> dan <i>Uji Ketahanan Kaca</i>	Jika diperlukan, tentukan apakah ketahanan hidrolitik yang tinggi adalah karena pelapisan bagian dalam atau komposisi kimia dari wadah kaca.

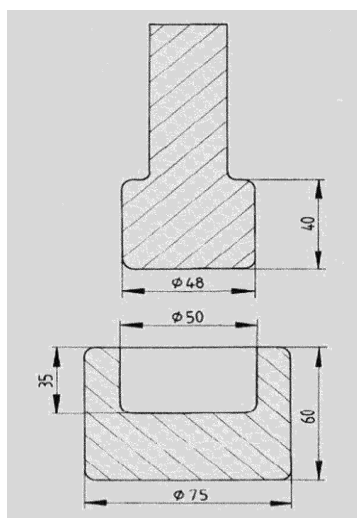
Wadah kaca harus memenuhi spesifikasi masing-masing untuk identitas dan ketahanan hidrolitik permukaan untuk diklasifikasikan sebagai Tipe I, II atau III. Tipe I atau Tipe II untuk produk sediaan cair parenteral dapat diuji dengan arsenik yang dapat diekstraksi.

Ketahanan Hidrolitik

Alat

OTOKLAF Gunakan otoklaf yang mampu mempertahankan suhu $121^{\circ}\pm 1^{\circ}$ dilengkapi dengan termometer atau *thermocouple* yang telah dikalibrasi, biarkan pengukuran terjadi pada suhu sistem otoklaf dan rekam, pengukur tekanan, pengatur ventilasi dan rak yang cukup untuk menampung wadah uji di atas batas air. Bersihkan otoklaf dan seluruh alat lainnya dengan *Air murni*.

LUMPANG DAN ALU Gunakan lumpang dan alu terbuat dari baja-diperkeras yang dibuat menurut spesifikasi pada Gambar 1.



Lumpang dan Alu Khusus Untuk Menyerbuk Kaca (Ukuran dalam mm)

ALAT LAIN Diperlukan juga satu set pengayak yang terbuat dari baja tahan karat dengan ukuran 25, 40 dan 50 mesh (seperti tertera pada *Pengayak dan derajat halus serbuk <1141>*); pengocok-saringan mekanik atau mesin penyaring yang dapat digunakan untuk menyaring serbuk, alat ukur suhu, palu baja magnetik, magnet permanen, botol timbang, sumbat, *metal foil* (contohnya aluminium, besi tahan karat), oven udara panas yang mampu mempertahankan suhu $140^{\circ}\pm 5^{\circ}$, timbangan kapasitas sampai 500 g dengan akurasi 0,005 g, desikator dan tangas ultrasonik.

Pereaksi

AIR BEBAS KARBON DIOKSIDA Gunakan *Air murni* yang telah dididihkan selama 5 menit atau lebih dan biarkan hingga dingin, tidak boleh menyerap karbon dioksida dari udara atau *Air murni* yang memiliki resistivitas tidak kurang dari 18 Mohm-cm.

LARUTAN MERAH METIL (*Uji Permukaan Kaca*) Larutkan 50 mg merah metil P dalam 1,86 ml

natrium hidroksida 0,1 N dan 50 ml *etanol P*, encerkan dengan *Air murni* hingga 100 ml. Untuk uji sensitivitas, tambahkan 100 ml *Air bebas karbon dioksida P* dan 0,05 ml *asam hidroklorida* 0,02 N ke dalam 0,1 ml larutan merah metil, larutan akan berwarna merah: diperlukan tidak lebih dari 0,1 ml *natrium hidroksida* 0,02 N untuk mengubah warna menjadi kuning. Perubahan warna merah menjadi kuning sesuai dengan perubahan pH 4,4 (merah) menjadi pH 6,0 (kuning).

Uji Serbuk Kaca

Uji serbuk kaca dapat dilakukan baik pada batang kaca yang digunakan untuk pembuatan wadah atau wadah seperti tabung, vial, dan botol.

Larutan uji

Bilas bahan yang akan diuji dengan *Air murni* dan keringkan dalam oven. Bungkus tidak kurang dari tiga bahan uji dengan kertas bersih dan gerus menjadi pecahan berukuran tidak lebih dari 30 mm, kemudian pecahan kaca yang sudah digerus secara kasar bagi menjadi 2 bagian masing-masing lebih kurang 100 g. Masukkan ke dalam lumpang 30-40 g potongan berukuran antara 10 dan 30 mm yang diambil dari salah satu sampel, masukkan alu pada tempatnya dan pukul dengan palu sekali. Ayak serbuk kaca melalui pengayak nomor 25. Ulangi prosedur hingga semua bagian pecahan kaca melewati pengayak. Goyang pengayak dengan tangan sebentar, kemudian pindahkan pecahan kaca yang tersisa dari pengayak nomor 25 dan pengayak nomor 40. Gerus kembali bagian yang tersisa tersebut dan ulangi prosedur hingga tersisa 10 g serbuk kaca pada pengayak nomor 25. Bagian yang tidak terayak dapat diayak melalui pengayak nomor 50. Pasang kembali susunan pengayak dan goyang secara mekanik selama 5 menit. Pindahkan ke dalam botol timbang serbuk kaca yang melewati pengayak nomor 40 dan bagian yang tersisa pada pengayak nomor 50. Ulangi prosedur penggerusan dan pengayakan untuk sampel kedua hingga diperoleh dua sampel serbuk yang beratnya masing-masing lebih dari 10 g.

Sebarikan hasil ayakan pada selembar kertas kaca dan lewatkan magnet melalui hasil ayakan tersebut untuk menghilangkan partikel besi. Masukkan hasil ayakan ke dalam gelas piala untuk dibersihkan. Tambahkan 30 ml *aseton P* dan bersihkan serbuk kaca yang tertinggal pada kertas kaca menggunakan batang kaca berlapis plastik, masukkan ke dalam gelas piala. Biarkan hingga mengendap dan enaptuankan sebanyak mungkin aseton. Tambahkan sejumlah 30 ml *aseton P*, goyang, enaptuankan dan tambahkan sejumlah *aseton P*. Masukkan gelas piala ke dalam ultrasonik hingga gelas piala terbenam sebatas aseton. Ultrasonik selama satu menit. Goyang gelas piala, biarkan hingga diam dan enaptuankan aseton sebanyak mungkin, kemudian ulangi ultrasonik. Jika terlihat kekeruhan, ulangi pembersihan dengan ultrasonik hingga aseton jernih. Enaptuankan aseton.

Keringkan serbuk, pertama letakkan gelas piala pada lempeng hangat, kemudian panaskan pada oven pengering suhu 140° selama 20 menit. Pindahkan serbuk kering dari masing-masing gelas piala ke dalam botol timbang terpisah, sumbat botol timbang dan dinginkan pada desikator.

Metode

Pengisian dan Pemanasan Timbang saksama lebih kurang 10 g serbuk kering dan bersih ke dalam dua labu Erlenmeyer terpisah. Pipet 50 ml *Air bebas karbon dioksida*, masukkan ke dalam masing-masing labu Erlenmeyer (*Larutan uji*). Masukkan 50 ml *Air bebas karbon dioksida* ke dalam labu Erlenmeyer ketiga yang digunakan sebagai blangko. Masukkan serbuk hingga tersebar merata ke dasar labu, kocok perlahan. Tutup labu dengan kaca netral atau aluminium foil yang sebelumnya dibilas dengan *Air murni* atau dengan gelas piala terbalik. Tempatkan ketiga labu Erlenmeyer ke dalam otoklaf yang berisi air pada suhu ruang. Lakukan prosedur sebagai berikut:

1. Masukkan termometer yang sudah dikalibrasi ke dalam wadah melalui lubang yang sesuai dengan diameter termokopel dan hubungkan ke alat pengukuran luar. Cara lainnya, gunakan termometer dalam pada otoklaf.
2. Tutup otoklaf atau tutup secara aman, tetapi biarkan lubang ventilasi terbuka.
3. Mulai merekam suhu secara otomatis terhadap waktu dan panaskan otoklaf dengan kecepatan tetap hingga uap keluar dari lubang ventilasi secara terus menerus setelah 20-30 menit dan pertahankan uap yang keluar selama 10 menit. Untuk otoklaf yang menggunakan generator uap, tidak perlu untuk mempertahankan suhu pada 100° selama 10 menit.
4. Tutup lubang ventilasi dan naikan suhu dari 100° hingga 121° dengan kecepatan 1° per menit selama 20-22 menit;
5. Pertahankan suhu pada $121^{\circ} \pm 1^{\circ}$ selama 30 ± 1 menit dihitung mulai dari suhu yang diinginkan tercapai;
6. Turunkan suhu hingga 100° dengan kecepatan $0,5^{\circ}$ per menit, buka lubang ventilasi untuk mencegah hampa udara selama 40-44 menit;
7. Jangan membuka otoklaf sebelum suhu turun hingga 95° ;
8. Keluarkan wadah dari otoklaf menggunakan tindakan keselamatan yang sesuai, dinginkan hingga suhu ruang selama lebih kurang 30 menit, hindari pendinginan tiba-tiba.

Titrasi Masukkan ke dalam tiga labu masing-masing lebih kurang 0,05 ml *Larutan metil merah*. Segera lakukan titrasi *Larutan blangko* dengan *asam hidroklorida 0,02 N*, kemudian titrasi *Larutan uji* hingga warna larutan sama dengan *Larutan blangko*. Kurangi volume titrasi *Larutan uji* dengan *Larutan blangko*. Hitung nilai rata-rata *asam hidroklorida*

0,02 N per gram sampel. Ulangi uji jika nilai tertinggi dan terendah yang diperoleh berbeda dari yang tertera pada *Tabel 3*.

Tabel 3 Rentang yang diperbolehkan untuk hasil uji

Nilai rerata penggunaan asam hidroklorida per g serbuk kaca (ml/g)	Rentang yang diperbolehkan untuk hasil uji (dari nilai rerata)
< 0,10	25%
0,10-0,20	20%
> 0,20	10%

Catatan Jika diperlukan titik akhir yang tajam, pindahkan larutan jernih ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml terpisah. Bilas serbuk tiga kali, tiap kali dengan 15 ml *Air bebas karbon dioksida*, tambahkan bilasan ke dalam larutan utama. Tambahkan 0,05 ml *Larutan metil merah*. Titrasi dan hitung seperti sebelumnya. Lakukan blangko dengan 45 ml *Air bebas karbon dioksida* dan 0,05 ml *Larutan metil merah*.

Batas

Volume tidak melebihi nilai yang tertera pada *Tabel 4*.

Tabel 4 Batas uji untuk uji serbuk kaca

Volume pengisian (ml)	Volume maksimum <i>HCl 0,02 N</i> per g serbuk uji (ml)	
	Tipe I	Tipe II dan III
Semua	0,1	0,85

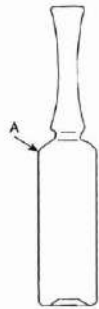
Uji Permukaan Kaca

Penetapan volume pengisian Volume pengisian adalah volume *Air murni* yang diisikan ke dalam wadah untuk uji. Untuk vial, botol, tabung, dan siring, volume pengisian adalah 90% dari kapasitas penuh. Untuk ampul volume ini sampai setinggi bahu.

Vial dan botol Pilih secara acak 6 vial atau botol kering dari lot sampel atau 3 jika kapasitas lebih dari 100 ml dan hilangkan kotoran atau cemar. Timbang wadah kosong dengan ketelitian 0,1 gram. Letakkan wadah pada permukaan horizontal, isi dengan *Air murni* pada lebih kurang tepi lingkaran, hindari kelebihan dan terbentuknya gelembung udara. Atur garis permukaan cairan penuh. Timbang wadah yang sudah diisi untuk memperoleh massa dari air, nyatakan pada 2 desimal untuk wadah yang mempunyai volume kurang atau sama dengan 30 ml dan nyatakan dalam 1 desimal untuk wadah yang mempunyai volume lebih dari 30 ml. Hitung nilai rerata kapasitas penuh dalam ml dan kalikan dengan 0,9. Volume ini, dinyatakan dalam satu desimal adalah volume pengisian untuk lot wadah.

Katrid dan siring Pilih secara acak 6 siring atau katrid kering, tutup lubang kecil (mulut katrid, luar dari siring), menggunakan bahan inert. Lakukan penetapan kapasitas volume pengisian seperti pada *Vial dan botol*.

Ampul Letakkan tidak kurang dari 6 ampul kering pada bidang rata, permukaan horisontal dan isi dengan *Air murni* melalui buret sampai air mencapai titik A, yaitu posisi badan ampul menurun pada bahu ampul (seperti tertera pada *Gambar 2*). Baca kapasitas, nyatakan dalam 2 desimal dan hitung nilai reratanya. Volume pengisian untuk lot ampul tertentu, dinyatakan dalam 1 desimal. Volume pengisian dapat juga ditetapkan dengan penimbangan.



Pengisian volume ampul (sampai dengan titik A)

Uji Lakukan penetapan pada wadah yang tidak digunakan. Volume cairan uji diperlukan untuk penetapan akhir ditunjukkan seperti tertera pada *Tabel 5*.

Tabel 5 Volume Cairan Uji dan Volume Titran

Volume pengisian (ml)	Volume cairan untuk satu titrasi (ml)	Jumlah titrasi
< 3	25,0	1
3-30	50,0	2
30-100	100,0	2
> 100	100,0	3

Metode

Pencucian Sebelum penetapan, bersihkan cemar atau debu. Sesaat sebelum pengujian, bilas masing-masing wadah secara hati-hati sedikitnya dua kali dengan *Air murni*. Segera sebelum uji, kosongkan wadah, bilas satu kali dengan *Air murni*, kemudian dengan *Air bebas karbon dioksida* dan biarkan mengering. Lakukan prosedur pengeringan dari pembilasan pertama dalam waktu 20 sampai 30 menit. Panaskan ampul tertutup dalam tangas air atau dalam oven-udara panas pada suhu lebih kurang 40° selama lebih kurang 2 menit sebelum dibuka untuk menghindari tekanan saat dibuka. Jangan dibilas sebelum uji.

Pengisian dan Pemanasan Wadah diisi dengan *Air bebas karbon dioksida* sampai volume pengisian. Wadah dalam bentuk katrid atau siring pra pengisian ditutup dengan cara yang sesuai dengan bahan yang tidak mempengaruhi pengujian. Masing-masing wadah, termasuk ampul ditutup dengan bahan inert seperti kaca netral atau aluminium foil yang

sebelumnya dibilas dengan *Air murni*. Masukkan wadah ke dalam otoklaf.

Tutup otoklaf dan lakukan prosedur otoklaf langkah 1-8 seperti pada *Uji serbuk kaca*, kecuali suhu dipertahankan pada 121°±1° selama 60±1 menit. Jika penangas air digunakan untuk mendinginkan sampel, hati-hati jangan sampai air menyentuh tutup ampul sehingga mengkontaminasi larutan ekstraksi. Larutan ekstraksi dianalisis dengan titrasi menurut cara berikut ini.

Metode Lakukan titrasi dalam waktu 1 jam setelah wadah dikeluarkan dari otoklaf.

Gabungkan cairan yang diperoleh dari wadah dan campur. Masukkan volume seperti tertera pada *Tabel 5* ke dalam labu tentukur. Masukkan volume sama *Air bebas karbon dioksida* ke dalam labu ke dua sebagai blanko. Tambahkan 0,05 ml *Larutan merah metil* ke dalam masing-masing labu untuk tiap 25 ml cairan. Titrasi blanko dengan *asam hidroklorida 0,01 N*. Titrasi *Larutan uji* dengan asam yang sama sampai warna larutan sama dengan warna blanko. Kurangi nilai yang diperoleh untuk *Larutan uji* dengan nilai yang diperoleh dari titrasi blanko dan nyatakan dalam ml *asam hidroklorida 0,01 N* per 100 ml *Larutan uji*. Nyatakan nilai titrasi kurang dari 1,0 ml dalam 2 desimal dan nilai titrasi lebih atau sama dengan 1,0 ml dalam 1 desimal.

Batas Hasil atau rerata hasil jika titrasi dilakukan lebih dari satu kali adalah tidak lebih besar dari nilai yang dinyatakan dalam *Tabel 6*.

Tabel 6 Batas nilai untuk uji permukaan kaca

Volume pengisian (ml)	Volume maksimum HCl 0,01 N per 100 ml <i>Larutan uji</i> (ml)	
	Tipe I dan II	Tipe III
< 1	2,0	20,0
1-2	1,8	17,6
2-3	1,6	16,1
3-5	1,3	13,2
5-10	1,0	10,2
10-20	0,80	8,1
20-50	0,60	6,1
50-100	0,50	4,8
100-200	0,40	3,8
200-500	0,30	2,9
> 500	0,20	2,2

Uji goresan permukaan

Uji goresan permukaan digunakan sebagai tambahan untuk uji permukaan kaca dalam menentukan permukaan kaca telah dilapisi dan atau membedakan kaca Tipe I dan Tipe II. Sebagai alternatif dari *Uji serbuk kaca* atau *Uji Permukaan Kaca*. Uji goresan permukaan dapat dilakukan pada sampel yang tidak digunakan atau pada sampel yang sudah digunakan pada *Uji Permukaan Kaca*.

Metode

Vial dan botol Volume *Larutan uji* tertera pada *Tabel 5*. Bilas wadah dua kali menggunakan *Air murni*, isi wadah hingga penuh dengan campuran 1 bagian *asam florida P* dan 9 bagian *asam hidroklorida P* dan biarkan selama 10 menit. Kosongkan wadah dan bilas hati-hati lima kali dengan *Air murni*. Sebelum melakukan pengujian, bilas satu kali lagi dengan *Air murni*. Masukkan wadah ke dalam otoklaf dan lakukan prosedur seperti pada *Uji Permukaan Kaca*. Jika hasil yang diperoleh jauh lebih besar dari hasil yang diperoleh dari permukaan aslinya (5-10 kali), sampel mempunyai permukaan yang dilapisi. [*Catatan Asam florida sangat berbahaya. Meskipun dalam jumlah kecil dapat menimbulkan cedera.*]

Ampul, katrid, dan siring Lakukan seperti tertera pada *Vial dan Botol*. Jika ampul, katrid dan siring tidak dilapisi, nilai yang diperoleh sedikit lebih rendah dari uji sebelumnya. [*Catatan Ampul, katrid dan siring terbuat dari gelas tipe I yang biasanya tidak diperlukan pelapisan permukaan bagian dalam.*]

Perbedaan antara wadah kaca tipe I dan tipe II

Hasil yang diperoleh dari *Uji gores permukaan* dibandingkan dengan hasil dari *Uji permukaan kaca*. Untuk wadah kaca tipe I, hasil yang diperoleh mendekati hasil *Uji permukaan kaca*. Untuk wadah kaca tipe II, hasil yang diperoleh jauh melebihi *Uji permukaan kaca* dan keduanya mirip, tetapi tidak lebih besar dari hasil yang diperoleh dari wadah kaca tipe III pada jumlah pengisian yang sama.

Cemaran Arsen

Arsen <321> Tidak lebih dari 0,1 bpj; sebagai *Larutan uji* gunakan 35 ml air dari satu wadah kaca Tipe I atau Tipe II atau untuk wadah lebih kecil 35 ml isi gabungan beberapa wadah kaca Tipe I atau Tipe II, lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Uji permukaan kaca*.

Fungsionalitas

Transmisi spektrum cahaya yang melalui wadah kaca berwarna.

Alat

Spektrofotometer ultraviolet dan cahaya tampak, dilengkapi dengan detektor fotodioda atau tabung fotomultiplier yang digabung dengan *Integrating-sphere*.

Persiapan uji

Potong wadah kaca dengan gergaji yang dilengkapi dengan roda gerinda basah, seperti roda berlian, pemotong kaca. Pilih bagian yang mewakili ketebalan dinding kaca dan ratakan sehingga dapat dipasang pada spektrofotometer. Setelah dipotong, cuci dan keringkan, lindungi agar tidak merusak permukaan. Jika potongan terlalu kecil untuk ditempatkan pada wadah sampel, tutupi bagian yang terbuka dengan kertas buram atau pita, dengan syarat lebar potongan lebih besar dari celah. Sebelum ditempatkan dalam wadah sampel, cuci, keringkan dan bersihkan bagian potongan dengan tisu lensa. Pasang potongan dengan bantuan malam (*wax*) atau dengan cara lain yang sesuai, hati-hati agar tidak meninggalkan sidik jari atau tanda lainnya.

Metode

Letakkan potongan dalam spektrofotometer dengan silinder poros paralel dengan celah dan sinar tegak lurus terhadap bagian permukaan dan minimalkan pengaruh karena pantulan cahaya. Ukur transmisi potongan dengan blangko udara pada panjang gelombang 290-450 nm, secara berkesinambungan atau dengan interval 20 nm.

Batas

Transmisi spektrum cahaya yang melalui wadah kaca berwarna untuk produk non parenteral tidak lebih dari 10% pada panjang gelombang 290-450 nm, tidak tergantung pada jenis dan kapasitas wadah kaca. Transmisi spektrum cahaya yang melalui wadah kaca berwarna untuk produk parenteral tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 7*.

Tabel 7 Batas transmisi spektrum cahaya yang melalui wadah kaca berwarna untuk produk parenteral

Jumlah volume (ml)	Persentase maksimum transmisi spektrum cahaya pada panjang gelombang antara 290 nm dan 450 nm	
	Wadah kaca yang ditutup dengan pemanasan	Wadah kaca dengan sumbat
< 1	50	25
1-2	45	20
2-5	40	15
5-10	35	13
10-20	30	12
> 20	25	10

PEREAKSI, INDIKATOR DAN LARUTAN

Tambahan dan Revisi

Amonium pirolidinditiokarbamat P Asam 1-pirolidin karboditioat, garam amonium; $C_5H_{12}N_2S_2$; BM 164,29; [5108-96-3]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Asam asetat encer LP Asam asetat 1 N; Encerkan 60,0 ml asam asetat glasial P dengan air hingga 1000 ml.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 50 ml zat di atas tangas uap, dan keringkan residu pada suhu 105° selama 2 jam: bobot residu tidak lebih dari 1 mg.

Klorida Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi*, menggunakan 5 ml zat.

Sulfat Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Pereaksi Metode I*, menggunakan 10 ml zat.

Logam berat Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji pereaksi*, menggunakan 20 ml zat: uapkan di atas tangas uap hingga kering. Tambahkan 2 ml asam asetat encer P pada sisa, encerkan dengan air hingga 25 ml dan tambahkan 10 ml asam sulfida LP: warna cokelat yang terjadi tidak lebih tua dari larutan perbandingan yang mengandung 0,04 mg timbal dan 2 ml asam asetat encer P.

Asam hidroklorida encer LP 10%; Buat campuran 226 ml asam hidroklorida P dengan air secukupnya hingga 1000 ml.

Asam nitrat encer LP Encerkan 143 ml asam nitrat P dengan air hingga 1000 ml.

Asam oktansulfonat, garam natrium Natrium 1-oktansulfonat, $C_8H_{17}NaO_3S$, $C_8H_{17}NaO_3S \cdot H_2O$; BM 216,27. Anhidrat, BM 234,27. Gunakan mutu pereaksi yang sesuai dengan kadar tidak kurang dari 99,0%.

Asam trifluoroasetat P $C_2HF_3O_2$; BM 114,02. Mengandung tidak kurang dari 99%.

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Kelarutan bercampur dengan eter, dengan aseton, dengan etanol, dengan benzen, dengan karbon tetraklorida dan dengan heksan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 25 ml air dan 25 ml etanol P. Titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N LV. Tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 11,40 mg $C_2HF_3O_2$.

Asam sulfat encer LP (10%) Tambahkan secara hati-hati 57 ml asam sulfat P ke dalam lebih kurang 100 ml air, dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Alizarin Natrium Sulfonat P Merah alizarin S; $C_{14}H_7NaO_7S \cdot H_2O$; BM 360,3; [130-22-3]; CI 58005; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk, cokelat kekuningan atau kuning jingga.

Kelarutan mudah larut dalam air, membentuk warna kuning, sukar larut dalam etanol.

Alizarin Natrium Sulfonat LP Larutkan 100 mg Alizarin Natrium Sulfonat dalam 100 mL air, saring.

Asam 1-naftilasetat Asam (naftalen-1-il)asetat; $C_{12}H_{10}O_2$; BM 186,2.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga kuning.

Kelarutan Sukar larut dalam air, larut dalam aseton.

Titik lebur Lebih kurang 135°.

Gunakan mutu pereaksi yang sesuai, kadar tidak kurang dari 95%.

Besi(III) sulfat P $Fe_2(SO_4)_3$; BM 399,87; [10028-22-5]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk putih keabu-abuan atau hablur rombik. Sangat higroskopis.

Dapar borat pH 8,0 Gunakan *Dapar borat alkalis* seperti yang tertera pada *Larutan dapar dalam Larutan*.

Dapar borat pH 9,0 Gunakan *Dapar borat alkalis* seperti yang tertera pada *Larutan dapar dalam Larutan*.

N-Etilmaleimid P 1-etil-1H-pirol 2,5-dion, $C_6H_7NO_2$; BM 125,12; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

1,10-Fenantrolin P Ortofenantrolin; $C_{12}H_8N_2 \cdot HCl$; BM 198,22; murni pereaksi.

Fenantrolin monohidroklorida monohidrat P $C_{12}H_8N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$; BM 234,69; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Gliserin P Gliserol; murni pereaksi.

Gliserin basa LP Pada 200 g gliserin P tambahkan air hingga diperoleh bobot total 235 g. Kemudian tambahkan 140 ml natrium hidroksida 1 N dan 50 ml air.

Heksamin P Gunakan *Metenamin P*.

Hitam eriokrom T, Natrium Klorida Triturat hingga halus 100 mg hitam eriokrom T P dengan 10 g natrium klorida P.

Hitam eriokrom T LP Larutkan 200 mg hitam eriokrom T dan 2g hidroksilamin klorida P dalam methanol P hingga 50 mL.

Kalium biftalat P (*Kalium ftalat asam; garam asam monokalium ftalat; baku asidimetrik kalium hidrogen ftalat*), $\text{KHC}_6\text{H}_4(\text{COO})_2$; BM 204,22. Gunakan mutu pereaksi kalium hidrogen ftalat; baku asidimetrik.

Kalium besi(III) sianida LP Larutkan 1 g *kalium besi(III) sianida P* dalam 10 ml air. Buat larutan segar.

Kloramin T P *Natrium tosilkloramida; natrium-p-toluensulfonkloramida*; $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClNNaO}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$; BM 281,69. Murni pereaksi.

Larutan baku nikel LP Larutkan 4,78 g *Nikel(II) sulfat heptahidrat P* dalam air, encerkan hingga 1000 ml. Segera sebelum digunakan, encerkan 10 ml larutan diatas hingga 1000 ml.

Merah metil LP 2 Pada 1,86 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan 50 ml *etanol P*, tambahkan 50 mg *merah metil P* dan encerkan dengan air sampai 100 ml.

Metanol bebas aldehida P CH_3OH ; BM 32,04. Larutkan 25 g *Iodium P* dalam 1 liter *metanol P* dan tuangkan larutan dengan pengadukan konstan ke dalam 400 ml *natrium hidroksida 1 N*. Tambahkan 150 ml air, diamkan selama 16 jam. Saring dan didihkan dibawah kondensor refluks hingga bau iodoform hilang. Distilasi larutan melalui distilasi terfraksi. Mengandung tidak lebih dari 0,001% aldehida dan keton.

Metenamin P *Heksametilentetramina; urotropin; uriton; heksamin*; $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4$; BM 140,19; murni pereaksi.

Natrium tosilkloramida P Gunakan *Kloramin P*.

Tioasetamida gliserin basa LP Campur 0,2 ml *tioasetamida LP* dan 1 ml *gliserin basa LP*, dan panaskan dalam penangas air mendidih selama 20 detik. Segera gunakan campuran.

Tembaga(II) tartrat alkali LP *Larutan Fehling*.

Larutan tembaga (A) Larutkan perlahan-lahan 34,66 g hablur *tembaga(II) sulfat P*, dalam air hingga 500 ml. Simpan larutan dalam wadah kecil tertutup kedap.

Larutan alkali tartrat (B) Larutkan 173 g hablur *kalium natrium tartrat P* dan 50 g *natrium hidroksida P* dalam air hingga 500 ml. Simpan larutan dalam wadah tahan alkali.

Segera sebelum digunakan campurkan *Larutan A* dan *Larutan B* sejumlah volume sama.

Zirkonil nitrat P $\text{ZrO}(\text{NO}_3)_2$ BM 231,23; Gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

INDEKS

INDEKS SUPLEMEN III FI V

A

Akseroftol, 2417
Albuterol Sulfat, 2686
Alizarin Natrium Sulfonat LP, 2753
Alizarin Natrium Sulfonat P, 2753
Aloksiprin, 2417
Aloksiprin, tablet, 2419
Alopurinol, 2420
Alumina dan Magnesia, suspensi oral, 2423
Alumina, Magnesia, dan Simetikon, suspensi oral, 2424
Amfoterisin B, salep, 2425
Amobarbital Natrium, 2426
Amobarbital Natrium untuk injeksi, 2427
Amoksisilin Natrium, 2427
Amonium pirolidinditiokarbamat P, 2753
Ampisilin, tablet, 2430
Antazolin Hidroklorida, 2432
Apomorfin Hidroklorida, 2433
Asam 1-naftilasetat, 2753
Asam Aminokaproat, tablet, 2434
Asam asetat encer LP, 2753
Asam Asetilsalisilat, tablet, 2435
Asam Asetilsalisilat Didapar, tablet, 2436
Asam Asetilsalisilat untuk Larutan Oral, tablet efervesen, 2438
Asam hidroklorida encer LP, 2753
Asam nitrat encer LP, 2753
Asam oktansulfonat, garam natrium, 2753
Asam Salisilat, 2438

Asam sulfat encer LP, 2753
Asam trifluoroasetat P, 2753
Asam Valproat, 2440
Asam Valproat, larutan oral, 2442
Asebutolol Hidroklorida, 2443
Asetaminofen, 2660
Asetosal, tablet, 2435
Asetosal Didapar, tablet, 2436
Asetosal untuk Larutan Oral, tablet efervesen, 2438
Asiklovir, krim, 2445
Azatadin Maleat, 2446
Azatioprin, 2448
Azitromisin, 2450
Azitromisin, tablet, 2453
Azitromisin untuk suspensi oral, 2457

B

Benzokain, 2459
Besi(III) sulfat P, 2753
Bupivakain Hidroklorida dalam injeksi Dekstroza, 2461

D

Dapar borat pH 8,0, 2753
Dapar borat pH 9,0, 2753
Deksametason Natrium Fosfat, 2462
Deksklorfeniramin Maleat, tablet, 2466
Dekualinium Klorida, 2467
Dibekasin Sulfat, 2469
Difenoksilat Hidroklorida, 2470
Dipiron, 2609
Disopiramida, 2471
Doksorubisin Hidroklorida, 2472
Doksorubisin Hidroklorida untuk injeksi, 2475
Droperidol, 2477

E

Efedrin Hidroklorida, 2478
Efedrin Hidroklorida, tablet, 2479
Ekonazol Nitrat, 2480
Emetin Hidroklorida, 2482
Emetin Hidroklorida, injeksi, 2483
Enfluran, 2484
Ergometrin Maleat, 2485
Ergonovin Maleat, 2485
Ergometrin Maleat, tablet, 2486
Ergonovin Maleat, tablet, 2486
Ergotamin Tartrat dan Kofein, tablet, 2487
Eritromisin, salep, 2491
Eritromisin, tablet, 2490
Eritromisin Etilsuksinat, 2493
Eritromisin Etilsuksinat, tablet, 2495
Eritromisin Stearat, 2496
Eritromisin Stearat, tablet, 2498
Estradiol Sipionat, 2498
Etilmorfin Hidroklorida, 2500
Etinil Estradiol, 2501

F

1,10-Fenantrolin P, 2753
Fenantrolin monohidroklorida monohidrat P, 2753
Fenilefrin Hidroklorida, 2502
Fenitoin, 2505
Fenitoin Natrium, 2507
Fenitoin, suspensi oral, 2509
Fenoterol Hidrobromida, 2511
Flufenazin Enantat, 2513
Flukloksasilin Natrium, 2514
Fluokortolon Heksanoat, 2516
Fluokortolon Pivalat, 2517
Fluoksetin, tablet, 2518
Fluosinolon Asetonida, 2521
Flurasepam Hidroklorida, 2522
Flurbiprofen Natrium, 2524
Furosemida, 2526

Furosemida, injeksi, 2528
Furosemida, tablet, 2529

G

Garam Oralit, 2656
Gemfibrosil, tablet, 2530
Gentian Violet, 2531
Gliserin basa LP, 2753
Gliserin P, 2753

H

Heksamin P, 2753
Hidrokuinon, 2532
Hiosin Hidrobromida, 2533
Hiosin Hidrobromida, injeksi, 2534
Hiosin Hidrobromida, tablet, 2535
Hitam eriokrom T LP, 2753
Hitam eriokrom T, Natrium Klorida, 2753

I

Idoksuridin, 2536
Indometasin, 2536
Indometasin, kapsul, 2538
Injeksi
Amobarbital Natrium untuk, 2427
Bupivakain Hidroklorida dalam Dekstrosa, 2461
Doksorubisin Hidroklorida untuk, 2475
Emetin Hidroklorida, 2483
Furosemida, 2528
Hiosin Hidrobromida, 2534
Metoklopramida, 2617
Metronidazol, 2622
Natrium Bikarbonat, 2639
Natrium Hidrogen Bikarbonat, 2639
Natrium Klorida Majemuk, 2643
Natrium Tiosulfat, 2648
Neostigmin Metilsulfat, 2651

Pankuronium Bromida, 2658
Protamin Sulfat, 2678
Ringer, 2643
Sisplatin untuk, 2702
Skopolamin Hidrobromida, 2534
Tiopental Natrium untuk, 2718
Iodum, 2539
Isi Minimum, 2740
Isoniazid, 2539
Isosorbid Mononitrat, tablet lepas lambat, 2541

K

Kalium besi(III) sianida LP, 2754
Kalium biftalat P, 2754
Kalium Guaiakolsulfonat, 2548
Kalium Permanganat, 2548
Kamfer, 2549
Kaolin Ringan, 2550
Kapsul
Indometasin, 2538
Klofazimin, 2574
Sefradin, 2693
Kaptopril, 2551
Karbamazepin, 2552
Karbamazepin, suspensi oral, 2555
Karbamazepin, tablet, 2557
Karisoprodol, 2560
Ketokonazol, 2562
Ketorolak Trometamin, tablet, 2563
Klaritromisin, tablet, 2568
Klemastin Fumarat, 2570
Klofazimin, 2572
Klofazimin, kapsul, 2574
Klomifen Sitrat, 2576
Kloramin T P, 2754
Klordiazepoksida Hidroklorida, tablet, 2565
Klorheksidin Hidroklorida, 2578
Klorokuin, 2580
Klorokuin Sulfat, 2566
Kodein Fosfat, 2581

Kodein Hidroklorida, 2582
Kokain Hidroklorida, 2583
Kresol, 2584
Krim
Asiklovir, 2445
Kuinin Sulfat, 2585
Kuinin Hidroklorida, 2587

L

Larutan baku nikel LP, 2754
Larutan Oral
Asam Valproat, 2442
Siklosporin, 2698
Larutan Oral-Topikal
Lidokain Hidroklorida, 2592
Lignokain Hidroklorida, 2592
Levodopa, 2588
Levotiroksin Natrium, tablet, 2590
Lidokain Hidroklorida, larutan oral-topikal, 2592
Lignokain Hidroklorida, larutan oral-topikal, 2592
Linestrenol, 2594
Loratadin, 2595
Lorazepam, tablet, 2599

M

Magnesium Oksida, 2602
Manitol, 2603
Mepiramin Maleat, 2606
Merah metil LP 2, 2754
Merkaptopurin, 2607
Metamizol Natrium, 2609
Metampiron, 2609
Metanol bebas aldehida P, 2754
Metaproterenol Sulfat, 2610
Metenamin P, 2754
Metildopa, tablet, 2612
Metilprednisolon Asetat, 2613
Metil Salisilat, 2614
Metil Testosteron, 2616
Metoklopramida, injeksi, 2617
Metoklopramida, tablet, 2619
Metoprolol Tartrat, 2620
Metronidazol, injeksi, 2622

Metronidazol, tablet, 2623
Mikonazol Nitrat, 2625
Morfin Hidroklorida, 2626

N

Nadolol, 2628
Nafazolin Nitrat, 2630
Naproxen Natrium, tablet, 2632
Natrium Bikarbonat, 2634
Natrium Hidrogen Karbonat, 2634
Natrium Bikarbonat, injeksi, 2639
Natrium Hidrogen Karbonat, injeksi, 2639
Natrium Bikarbonat, tablet, 2639
Natrium Hidrogen Karbonat, tablet, 2639
Natrium Klorida, 2640
Natrium Klorida Majemuk, injeksi, 2643
Natrium Nitroprusida, 2644
Natrium Salisilat, 2645
Natrium Sitrat, 2647
Natrium Tiosulfat, 2648
Natrium Tiosulfat, injeksi, 2648
Natrium tosilkloramida P, 2754
Neomisin Sulfat, 2649
Neostigmin Bromida, 2650
Neostigmin Metilsulfat, 2650
Neostigmin Metilsulfat, injeksi, 2651
N-Etilmaleimid P, 2753
Niasinamida, 2654
Nikotinamida, 2651
Nitrazepam, 2653
Noretisteron, tablet, 2654
Noretindron, tablet, 2654

P

Pankuronium Bromida, injeksi, 2658
Parasetamol, 2660
Penetapan Kadar Vitamin A, 2735

Perfenazin, 2663
Pilocarpin Hidroklorida, 2664
Pirantel Pamoat, 2666
Piridostigmin Bromida, 2669
Pirilamin Maleat, 2607
Povidon Iodum, 2669
Prazosin Hidroklorida, tablet, 2670
Prednison, 2671
Prometazin Teoklat, 2672
Propilen Glikol, 2673
Propiliodon, 2675
Propil Tiourasil, 2676
Protamin Sulfat, 2676
Protamin Sulfat, injeksi, 2678
Pseudoefedrin Hidroklorida, 2679

R

Repaglinida, 2680
Repaglinida, tablet, 2682
Retinol, 2417
Riboflavin 5'-Natrium Fosfat, 2684
Ringer, injeksi, 2643

S

Salbutamol Sulfat, 2686
Salep
Amfoterisin B, 2425
Eritromisin, 2491
Salisilamida, 2687
Sefotaksim Natrium, 2689
Sefradin, kapsul, 2693
Sianokobalamin, 2694
Siklofosfamid, tablet, 2695
Siklosporin, 2697
Siklosporin, larutan oral, 2698
Sisplatin, 2700
Sisplatin untuk injeksi, 2702
Sistein Hidroklorida, 2704
Skopolamin Hidrobromida, 2533
Skopolamin Hidrobromida, injeksi, 2534

Skopolamin Hidrobromida, tablet, 2535
Sulfadimidin, 2705
Sulfametazin, 2705
Sulfametoksazol, 2706
Suspensi Oral
Alumina dan Magnesia, 2423
Alumina, Magnesia dan Simetikon, 2424
Azitromisin untuk, 2457
Fenitoin, 2509
Karbamazepin, 2555

T

Tablet
Aloksiprin, 2419
Ampisilin, 2430
Asam Aminokaproat, 2434
Asam Asetilsalisilat, 2435
Asam Asetilsalisilat Didapar, 2436
Asetosal, 2435
Asetosal Didapar, 2436
Azitromisin, 2453
Deksklorfeniramin Maleat, 2466
Efedrin Hidroklorida, 2479
Ergometrin Maleat, 2486
Ergonovin Maleat, 2486
Ergotamin Tartrat dan Kofein, 2487
Eritromisin, 2490
Eritromisin Etilsuksinat, 2495
Eritromisin Stearat, 2498
Fluoksetin, 2518
Furosemida, 2529
Gemfibrosil, 2530
Hiosin Hidrobromida, 2535
Karbamazepin, 2557
Ketorolak Trometamin, 2563
Klaritromisin, 2568
Klordiazepoksida Hidroklorida, 2565
Levotiriksin Natrium, 2590
Lorazepam, 2599
Metildopa, 2612

Metoklopramida, 2619	U
Metronidazol, 2623	Uji
Naproxen Natrium, 2632	Batas Arsen, 2733
Natrium Bikarbonat, 2639	Disolusi, 2741
Natrium Hidrogen Bikarbonat, 2639	Efektivitas Antimikroba, 2726
Noretilsteron, 2654	Identifikasi Umum, 2728
Noretindron, 2654	V
Prazosin Hidroklorida, 2670	Valsartan, 2721
Repaglinida, 2682	Vitamin A, 2417
Siklofosfamida, 2695	Vitamin B ₁₂ , 2694
Skopolamin Hidrobromida, 2536	W
Skopolamin Hidrobromida, 2535	Wadah, 2748
Telmisartan, 2707	Z
Tablet Efervesen	Zink Klorida, 2723
Asam Asetilsalisilat untuk Larutan Oral, 2438	Zink Sulfat, 2723
Asetosal untuk Larutan Oral, 2438	Zink Undesilenat, 2724
Tablet Lepas Lambat	Zirkonil nitrat, P, 2754
Isosorbid Mononitrat, 2541	
Telmisartan, tablet, 2707	
Tembaga(II) tartrat alkali LP, 2754	
Tetrahidrozin Hidroklorida, 2709	
Tetrakain, 2709	
Tetrakain Hidroklorida, 2711	
Timerosal, 2713	
Timol, 2715	
Timolol Maleat, 2716	
Tioasetamida gliserin basa LP, 2754	
Tiopental Natrium untuk injeksi, 2718	
Triheksifenidil Hidroklorida, 2719	

