



**SUPLEMEN II**

**FARMAKOPE**

**INDONESIA**

**EDISI V**

**2017**

**KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA**

**Katalog Dalam Terbitan. Kementerian Kesehatan RI**

615.1  
Ind  
s

Indonesia. Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal  
Kefarmasian dan Alat Kesehatan  
**Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V 2017.-**  
Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2017

ISBN 978-602-416-367-9

1. Judul II. FORMULARIES I. PHARMACOPeias

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kita panjatkan ke hadirat Tuhan yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya, Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V ini dapat selesai dan diterbitkan.

Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi, khususnya standarisasi bahan baku obat, sediaan obat, metode dan prosedur analisis, maka diterbitkan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V untuk melengkapi persyaratan mutu bahan baku dan sediaan obat yang beredar di Indonesia. Pemilihan monografi bahan baku dan sediaan obat pada Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V ini mengikuti perkembangan standar internasional.

Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V ini berisi 129 monografi yang terdiri atas 66 monografi baru dan 63 monografi dengan perubahan; 3 lampiran dengan perubahan; dan 18 tambahan pereaksi. Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V ini melengkapi dan merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari Farmakope Indonesia Edisi V tahun 2014.

Kami mengharapkan masukan, kritik dan saran untuk penyempurnaan pada masa mendatang. Kepada semua pihak yang telah berpartisipasi, mulai dari persiapan sampai terbitnya buku ini, kami sampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya.

Jakarta,  
Direktur Jenderal  
Kefarmasian dan Alat Kesehatan,



**Dra. Maura Linda Sitanggang, Apt.**  
NIP. 19580503 198303 2001



## DAFTAR ISI

	Halaman
Kata Pengantar.....	iii
Daftar Isi.....	v
Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK. 02.02/MENKES/544/2016 Tentang Panitia Penyusun Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V.....	vii
Surat Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.04.1.23.01.15.0374 Tahun 2015 tentang Pembentukan Tim Pelaksana Penyusunan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V.....	xv
Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/664/2017 Tentang Pemberlakuan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V Tanggal 28 Desember 2017.....	xxi
<i>Shading</i> yang Menunjukkan Perubahan pada Farmakope.....	xxv
Daftar Monografi.....	2155
Daftar Lampiran.....	2156
Daftar Perubahan.....	2156
1. Monografi Baru.....	2156
2. Monografi dengan Perubahan.....	2157
3. Lampiran dengan Perubahan.....	2162
4. Pereaksi Baru.....	2162
5. Pereaksi Dengan Perubahan.....	2162
Monografi.....	2163
Lampiran.....	2351
Pereaksi, Indikator dan Larutan.....	2390
Indeks.....	I. 1





**MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA**

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK. 02.02/MENKES/544/2016  
TENTANG  
PANITIA PENYUSUN SUPLEMEN II FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa untuk melengkapi Farmakope Indonesia Edisi V sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kefarmasian, perlu disusun Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V;
- b. bahwa dalam penyusunan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V, perlu dibentuk Panitia;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Panitia Penyusun Suplemen II 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);



**MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA**

- 2 -

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).

**MEMUTUSKAN:**

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PANITIA PENYUSUN SUPLEMEN II FARMAKOPE INDONESIA EDISI V.

KESATU : Susunan Keanggotaan Panitia Penyusun Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V yang selanjutnya disebut Panitia, sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.





**MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA**

- 3 -

- KEDUA : Panitia sebagaimana dimaksud dalam Diktum Kesatu bertugas:
1. memberikan arahan penyusunan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V;
  2. membahas dan menetapkan seluruh naskah yang akan dimuat dalam Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V; dan
  3. memberikan rekomendasi kepada Direktur Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan atas hasil pembahasan seluruh naskah Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V.
- KETIGA : Dalam melaksanakan tugasnya panitia dibantu oleh Tim Pelaksana Penyusunan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V.
- KEEMPAT : Tim Pelaksana Penyusunan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V sebagaimana dimaksud pada Diktum Ketiga ditetapkan oleh Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- KELIMA : Dalam melaksanakan tugasnya Panitia bertanggung jawab kepada Menteri melalui Direktur Jenderal yang tugas dan tanggung jawabnya di bidang kefarmasian dan alat kesehatan.
- KEENAM : Segala biaya yang timbul dalam pelaksanaan tugas Panitia dibebankan pada Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan Tahun Anggaran 2016.



**MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA**

- 4 -

KETUJUH : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta  
pada tanggal 19 Oktober 2016

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,



NILU FARID MOELOEK



**MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA**

- 5 -

LAMPIRAN  
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK. 02.02/MENKES/544/2016  
TENTANG  
PANITIA PENYUSUN SUPLEMEN II  
FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

SUSUNAN KEANGGOTAAN PANITIA PENYUSUN SUPLEMEN II  
FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

Pelindung : Menteri Kesehatan  
Pengarah : Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan  
Ketua I : Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan  
Ketua II : Deputy Bidang Pengawasan Produk Terapetik dan NAPZA  
Sekretaris I : Direktorat Produksi dan Distribusi Kefarmasian  
Sekretaris II : Direktorat Standardisasi Produk Terapetik dan PKRT

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. Barlian, SH, M.Kes  
9. Budi Djanu Purwanto, SH, MH  
10. Reni, S.Si, Apt



**MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA**

- 6 -

11. Dra. Hasti Kusuma, Apt
12. Aan Risma Uli Nainggolan, Apt, M.Si
13. Daryani, S.Si, M.Sc

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. Mindarwati, Apt
  9. Dra. Sutanti Siti Namtini, Apt, PhD
  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. Prof. DR. Yudi Padmadasastra, MSc, Apt
2. DR. Hasan Rachmat, Apt
  3. DR. Marline Abdassah, Apt
  4. Dra. Esti Hendradi, Apt, PhD
  5. Drs. Basuki Hadi, MM, Apt
  6. Dra. Anny Sulistyowati, Apt
  7. Dra. Ernawati Mangunatmaja, Apt
  8. Drs. Irmanto Z. Ganin, M.Si, Apt
  9. Elza Gustanti, S.Si, Apt, MH
  10. Ida Warni, Amd
  11. Septi Hanna Dwisari, S.Farm, Apt
  12. Dra. Berlian Hatulusan Hutagalung



**MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA**

- 7 -

d. Farmakokinetik/Biofarmasi

Ketua : Prof. DR. Yeyet Cahyati Sumirtapura, Apt

Anggota : 1. Prof. DR. Yahdiana Harahap, MS, Apt  
2. Drs. Didik Hasmono, MS, Apt  
3. DR. Iskandarsyah, MS, Apt  
4. Dra. Hermeni 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



**MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA**

- 8 -

**II. Dewan Redaksi**

Ketua : Dra. R. Dettie Yuliati, M.Si, Apt

Wakil Ketua: Dra. Engko Sosialine, M.Biomed, Apt

Sekretaris : Drs. Riza Sultoni, MM, Apt

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

**III. Sekretariat**

Ketua : Drs. Riza Sultoni, MM, Apt

Wakil Ketua: Elza Gustanti, S.Si, Apt, MH

Anggota : 1. Dra. Mindarwati, Apt  
2. Muhammad Zulfikar Biruni, Apt.  
3. Yulia Yuliarti Barkah, SH, MH  
4. Fajar Ramadhitya P, S.Si, Apt  
5. Tian Nugraheni, S. Farm, Apt  
6. Arie Restiati, M.Si  
7. Haviani Rizka N, S. Farm, Apt  
8. Fauzan Abdilah Bakti, S. Farm, Apt  
9. Rr. Alvira Widjaya, S. Far, Apt  
10. Abni Rachmi Nopitasari, S.Farm., Apt

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,



NILA FARID MOELOEK



BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA

-1-

KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK.04.1.23.01.15.0374 TAHUN 2015  
TENTANG  
PEMBENTUKAN TIM PELAKSANA  
PENYUSUNAN SUPLEMEN II FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa untuk melakukan revisi Farmakope Indonesia Edisi V untuk disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kefarmasian perlu membentuk Tim Pelaksana;
- b. berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, perlu menetapkan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pembentukan Tim Pelaksana Penyusunan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Nomor 3671);
2. Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5062);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA**

-2-

4. 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);
5. Keputusan Presiden Nomor 103 Tahun 2001 tentang Tugas, Fungsi, Kewenangan, Susunan Organisasi, dan Tata Kerja Lembaga Pemerintah Non Departemen sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 3 Tahun 2013;
6. Keputusan Presiden Nomor 110 Tahun 2001 tentang Unit Organisasi dan Tugas Eselon I Lembaga Pemerintah Non Departemen sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 4 Tahun 2013;
7. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 02001/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagaimana telah diubah dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.21.4231 Tahun 2004;

**MEMUTUSKAN:**

- Menetapkan :** KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEMBENTUKAN TIM PELAKSANA PENYUSUNAN SUPLEMEN II FARMAKOPE INDONESIA EDISI V.
- Pertama :** Membentuk dan mengesahkan Tim Pelaksana Penyusunan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V, yang selanjutnya disebut Tim Pelaksana, dengan susunan Tim Pelaksana sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan ini.
- Kedua :** Tim Pelaksana mempunyai tugas menyusun naskah monografi dan Lampiran yang akan dimuat dalam Suplemen II





**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA**

-3-

Farmakope Indonesia Edisi V untuk diserahkan kepada Menteri Kesehatan.

- Ketiga : Tim Pelaksana bertanggungjawab kepada Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan dan melaporkan hasil pelaksanaan tugasnya kepada Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan melalui Deputy Bidang Pengawasan Produk Terapeutik dan NAPZA.
- Keempat : Segala biaya yang timbul dalam pelaksanaan tugas Tim Pelaksana dibebankan pada Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran (DIPA) Direktorat Standardisasi Produk Terapeutik dan PKRT Badan Pengawas Obat dan Makanan Tahun Anggaran 2015.
- Kelima : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta

pada tanggal 20 Januari 2015

**KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA**



Dr. Roy A. Sparringa, M.App.Sc  
SNIP. 19620501 198703 1 002

Tembusan disampaikan kepada Yth.:

- 1 . Deputy Bidang Pengawasan Produk Terapeutik dan NAPZA.
2. Yang bersangkutan untuk dilaksanakan.



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA**

-4-

LAMPIRAN  
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK.04.1.23.01.15.0374 TAHUN 2015  
TENTANG  
PEMBENTUKAN TIM PELAKSANA PENYUSUN SUPLEMEN II  
FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

**SUSUNAN TIM PELAKSANA PENYUSUNAN  
SUPLEMEN II FARMAKOPE INDONESIA EDISI V**

Pelindung : Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan

Pengarah : Deputy Bidang Pengawasan Produk Terapeutik dan NAPZA

Ketua : Direktorat Standardisasi Produk Terapeutik dan PKRT

Wakil Ketua : Kepala Pusat Pengujian Obat Dan Makanan Nasional

Sekretaris : Kepala Sub Direktorat Standardisasi dan Pengaturan Produk Terapeutik dan PKRT

Anggota :

1. Dra. Hermeni Tetrasari, M.Si, Apt
2. Dra. Ati Setiawati, M.Si, Apt
3. Dra. Kusmiaty, MPharm, Apt
4. Dra. Sutanti Siti Namtini, PhD, Apt
5. Dra. Irmanto Z. Ganin, M.Si, Apt
6. Tanti Yulianti, M.Si, Apt
7. Dra. Hasti Kusuma, Apt
8. Dra. Arum Prasetyaningtias, M.Si, Apt
9. Henny Setiawati, S.Si, Apt
10. Dra. Ika Prawahju, M.Biomed, Apt
11. Dra. Herlina Budi, M.Si, Apt
12. Dra. Ernawati Mangunatmaja, Apt
13. Dra. Hariati Wiratningrum, M.Si, Apt



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA**

-5-

14. Dra. Mirawati Siregar, M.Si, Apt
15. Dra. Dini Prapti Karyati, M.Si, Apt
16. Dra. Rosalyn, Apt
17. Dra. Rita Aritonang, Apt
18. Dra. Neviyenti, Apt
19. Aan Risma Uli Nainggolan, M.Si, Apt
20. Ida Warni, A.Md
21. Desmaniar, S.Si, Apt
22. Lilik Budiati, S.Si, Apt
23. Lusitawati, S.Si, M.Si
24. Daryani, S.Si, M.Sc
25. Anggrida Saragih, S.Si, Apt
26. Sofiana Sari, S.Farm, Apt



**KEPALA BADAN PENGAWASAN OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA**

Dr. Roy A. Sparringa, M.App.Sc.

SNIP. 19620501 198703 1 002





**MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA**

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

NOMOR HK.01.07/MENKES/664/2017

TENTANG

PEMBERLAKUAN SUPLEMEN II FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kefarmasian, perlu memberlakukan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan untuk melaksanakan ketentuan Pasal 105 ayat (1) Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pemberlakuan Suplemen II 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. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508);
7. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 189/MENKES/SK/III/2006 tentang Kebijakan Obat Nasional;
8. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 108/MENKES/SK/IV/2014 tentang Pemberlakuan Farmakope Indonesia Edisi V;
9. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.02.02/MENKES/366/2015 tentang Pemberlakuan Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi V;
10. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.02.02/MENKES/544/2016 tentang Panitia Penyusun Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V;

MEMUTUSKAN :

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEMBERLAKUAN SUPLEMEN II FARMAKOPE INDONESIA EDISI V.

KESATU : Memberlakukan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V sebagai standar yang harus dipenuhi dalam produksi obat dan bahan baku obat.

KEDUA : Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V sebagaimana dimaksud dalam Diktum Kesatu tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.

KETIGA : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta  
pada tanggal 28 Desember 2017



MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

WILA 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 ***Tambahkan persyaratan***. Untuk parameter yang dihilangkan pada awal parameter dituliskan ***Hilangkan persyaratan***.

Contoh:

### ***Perubahan***

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

### ***Tambahkan 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	Tablet Albendazol	50	Glibenklamida
2	Tablet Alupurinol	51	Tablet Glibenklamida
3	Tablet Amfetamin Sulfat	52	Gliserin
4	Amitriptilin Hidroklorida	53	Larutan Oral Gliserin
5	Amoksisilin	54	Tetes Mata Gliserin
6	Artemeter	55	Tablet Griseofulvin
7	Injeksi Artemeter	56	Hidrokortison Asetat
8	Tablet Artemeter dan Lumefantrin	57	Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazida
9	Artesunat	58	Isoniazid
10	Artesunat untuk Injeksi	59	Tablet Isoniazid
11	Asam Aminosalisilat	60	Kalium Klorida dalam Injeksi Natrium Klorida
12	Tablet Asam Aminosalisilat	61	Suspensi Oral Kalsium Karbonat
13	Salep Asam Salisilat	62	Tablet Kalsium Karbonat
14	Azitromisin	63	Kalsium Pantotenat
15	Suspensi untuk Injeksi Benzatin Benzilpenisilin	64	Kapreomisin Sulfat
16	Tablet Besi(II) Fumarat dan Asam Folat	65	Kapreomisin untuk Injeksi
17	Tablet Besi(II) Glukonat	66	Tablet Kaptopril
18	Larutan Oral Besi(II) Sulfat	67	Gel Klindamisin Fosfat
19	Tablet Besi(II) Sulfat	68	Larutan Topikal Klindamisin Fosfat
20	Buspiron Hidroklorida	69	Suspensi Topikal Klindamisin Fosfat
21	Daktinomisin untuk Injeksi	70	Klindamisin Hidroklorida
22	Deferoksamin Mesilat	71	Kapsul Klindamisin Hidroklorida
23	Gel Deksametason	72	Injeksi Klonidin
24	Gel Desoksimesetason	73	Klopidogrel Bisulfat
25	Krim Desoksimesetason	74	Kapsul Kloramfenikol
26	Salep Desoksimesetason	75	Klorfeniramin Maleat
27	Digoksin	76	Tablet Klorfeniramin Maleat
28	Injeksi Digoksin	77	Klotrimazol
29	Larutan Oral Digoksin	78	Klozapin
30	Tablet Diltiazem Hidroklorida	79	Tablet Klozapin
31	Tetes Mata Dinatrium Edetat	80	Tablet Lamivudin
32	Domperidon Maleat	81	Tablet Lamivudin dan Zidovudin
33	Tablet Domperidon	82	Lanzoprazol
34	Efavirenz	83	Tablet Levamisol Hidroklorida
35	Kapsul Efavirenz	84	Levodopa
36	Etambutol Hidroklorida	85	Levofloksasin
37	Tablet Etambutol Hidroklorida	86	Larutan Oral Levofloksasin
38	Etionamida	87	Tablet Levofloksasin
39	Tablet Etionamida	88	Tablet Levonorgestrel dan Etil Etradiol
40	Famotidin	89	Levotiroksin Natrium
41	Tablet Kunyah Fenitoin	90	Injeksi Lidokain Hidroklorida dan Epinefrin
42	Kapsul Fenofibrat	91	Lopinavir
43	Flukonazol	92	Tablet Lopinavir dan Ritonavir
44	Injeksi Flukonazol	93	Lorazepam
45	Tablet Flukonazol	94	Tablet Lorazepam
46	Krim Fluosinolon Asetonida	95	Tablet Losartan Kalium
47	Salep Fluosinolon Asetonida	96	Lumefantrin
48	Gemsitabin Hidroklorida	97	Mentol
49	Gemsitabin untuk Injeksi	98	Tablet Merkaptopurin

99	Meropenem untuk Injeksi	112	Nitrogliserin Encer
100	Metildopa	113	Tablet Lepas Tunda Omeprazol
101	Tablet Metildopa	114	Tablet Ondansetron
102	Metoklopramid Hidroklorida	115	Tablet Parasetamol dan Kafein
103	Moksifloksasin Hidroklorida	116	Sefaleksin
104	Tetes Mata Moksifloksasin	117	Sefaleksin Hidroklorida
105	Natrium Nitroprusida untuk Injeksi	118	Kapsul Sefaleksin
106	Salep Mata Neomisin Sulfat dan Polimiksin B Sulfat	119	Sefaleksin untuk Suspensi Oral
107	Tetes Mata Neomisin Sulfat dan Polimiksin B Sulfat	120	Tablet Sefaleksin
108	Salep Mata Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Basitrasin Zink	121	Sefazolin
109	Tetes Mata Suspensi Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Dekسامetason	122	Sefazolin Natrium
110	Tetes Telinga Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Hidrokortison	123	Tablet Siprofloksasin
111	Tablet Nikotinamida	124	Siproheptadin Hidroklorida
		125	Sipronolakton
		126	Tablet Sulfadiazin
		127	Tablet Sulfametoksazol dan Trimetoprim
		128	Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida
		129	Vinkristin Sulfat

#### DAFTAR LAMPIRAN

- <71> Uji Sterilitas
- <131> Penetapan Potensi Antibiotik Secara Mikrobiologi
- <931> Kromatografi

#### DAFTAR PERUBAHAN

##### MONOGRAFI BARU

1	Tablet Albendazol	19	Larutan Oral Digoksin
2	Artemeter	20	Tetes Mata Dinatrium Edetat
3	Injeksi Artemeter	21	Domperidon Maleat
4	Tablet Artemeter dan Lumefantrin	22	Tablet Domperidon
5	Artesunat	23	Efavirenz
6	Artesunat untuk Injeksi	24	Kapsul Efavirenz
7	Tablet Asam Aminosalisilat	25	Etionamida
8	Salep Asam Salisilat	26	Tablet Etionamida
9	Injeksi Suspensi Benzatin Benzilpenisilin	27	Tablet Kunyah Fenitoin
10	Tablet Besi(II) Fumarat dan Asam Folat	28	Kapsul Fenofibrat
11	Tablet Besi(II) Glukonat	29	Flukonazol
12	Larutan Oral Besi(II) Sulfat	30	Injeksi Flukonazol
13	Tablet Besi(II) Sulfat	31	Tablet Flukonazol
14	Gel Dekسامetason	32	Krim Fluosinolon Asetonida
15	Gel Desoksümetason	33	Salep Fluosinolon Asetonida
16	Krim Desoksümetason	34	Gemsitabin Hidroklorida
17	Salep Desoksümetason	35	Gemsitabin untuk Injeksi
18	Injeksi Digoksin	36	Larutan Oral Gliserin

37	Tetes Mata Gliserin	54	Tablet Lopinavir dan Ritonavir
38	Kalium Klorida dalam Injeksi Natrium Klorida	55	Lumefantrin
39	Suspensi Oral Kalsium Karbonat	56	Moksifloksasin Hidroklorida
40	Tablet Kalsium Karbonat	57	Tetes Mata Moksifloksasin
41	Kapreomisin Sulfat	58	Salep Mata Neomisin Sulfat dan Polimiksin B Sulfat
42	Kapreomisin untuk Injeksi	59	Tetes Mata Neomisin Sulfat dan Polimiksin B Sulfat
43	Gel Klindamisin Fosfat	60	Salep Mata Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat dan Basitrasin Zink
44	Larutan Topikal Klindamisin Fosfat	61	Tetes Mata Suspensi Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat dan Dekسامetason
45	Suspensi Topikal Klindamisin Fosfat	62	Tetes Telinga Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat dan Hidrokortison
46	Klozapin	63	Tablet Nikotinamida
47	Tablet Klozapin	64	Tablet Lepas Tunda Omeprazol
48	Tablet Lamivudin	65	Tablet Parasetamol dan Kofein
49	Tablet Lamivudin dan Zidovudin	66	Tablet Sulfadiazin
50	Levofloksasin		
51	Larutan Oral Levofloksasin		
52	Tablet Levofloksasin		
53	Lopinavir		

## MONOGRAFI DENGAN PERUBAHAN

### Tablet Alopurinol

*Judul monografi*  
*Baku pembandingan*  
*Identifikasi*  
*Disolusi*  
*Penetapan kadar*

### Tablet Amfetamin Sulfat

*Baku pembandingan*  
*Identifikasi (tambahan)*  
*Disolusi*  
*Penetapan kadar*

### Amitriptilin Hidroklorida

*Nama kimia*  
*Baku pembandingan*  
*Jarak lebur (hilangkan)*  
*Susut pengeringan*  
*Cemaran organik*  
*Penetapan kadar*

### Amoksisilin

*Nama kimia*  
*Baku pembandingan*  
*Endotoksin bakteri (tambahan)*  
*Sterilitas (tambahan)*  
*Syarat lain (hilangkan)*  
*Cemaran organik (tambahan)*

*Penetapan kadar*  
*Penandaan (tambahan)*

### Asam Aminosalisilat

*Definisi*  
*Baku pembandingan*  
*Identifikasi*  
*Kejernihan dan warna larutan*  
*Klorida dan Sulfat*  
*m-Aminofenol*  
*Hidrogen sulfida, belerang dioksida dan amil alkohol*  
*Penetapan kadar*

### Azitromisin

*Rumus kimia*  
*BM*  
*Definisi*  
*Pemerian*  
*Kelarutan (tambahan)*  
*Baku pembandingan*  
*Identifikasi*  
*Sifat hablur*  
*Air*  
*Cemaran organik*  
*Penetapan kadar*  
*Penandaan*

**Buspiron Hidroklorida**

*Identifikasi (tambahan)*  
*Logam berat*  
*Kandungan klorida (hilangkan)*  
*Penetapan kadar*

**Daktinomisin untuk Injeksi**

*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Sterilitas*  
*Susut pengeringan*  
*Penetapan kadar*  
*Penandaan (tambahan)*

**Deferoksamin Mesilat**

*Nama kimia*  
*Definisi*  
*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Endotoksin bakteri (tambahan)*  
*Sterilitas (tambahan)*  
*Klorida dan sulfat*  
*Syarat lain (hilangkan)*  
*Cemaran organik (tambahan)*  
*Penetapan kadar*  
*Wadah dan penyimpanan*

**Digoksin**

*Rumus bangun*  
*BM*  
*Baku pembanding*  
*Susut pengeringan*  
*Glikosida sejenis*  
*Penetapan kadar*

**Tablet Diltiazem Hidroklorida**

*Baku pembanding*  
*Disolusi*  
*Penetapan kadar*

**Etambutol Hidroklorida**

*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Rotasi jenis*  
*Aminobutanol*  
*Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)*  
*Stereoisomer total (tambahan)*

**Tablet Etambutol Hidroklorida**

*Baku pembanding*  
*Identifikasi*

*Disolusi*

*Aminobutanol*  
*Penetapan kadar*

**Famotidin**

*Nama kimia*  
*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Susut pengeringan*  
*Kemurnian kromatografi (hilangkan)*  
*Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)*  
*Cemaran organik (tambahan)*  
*Penetapan kadar*  
*Wadah dan penyimpanan*

**Glibenklamida**

*Judul monografi*  
*Nama kimia*  
*Definisi*  
*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Jarak lebur (hilangkan)*  
*Logam berat*  
*Susut pengeringan*  
*Sisa pemijaran*  
*Senyawa sejenis (hilangkan)*  
*Kemurnian kromatografi (tambahan)*  
*Penetapan kadar*

**Tablet Glibenklamida**

*Judul monografi*  
*Definisi*  
*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Disolusi*  
*Senyawa sejenis (hilangkan)*  
*Cemaran organik (tambahan)*  
*Keseragaman kandungan (hilangkan)*  
*Penetapan kadar*  
*Wadah dan penyimpanan*  
*Penandaan (tambahan)*

**Gliserin**

*Definisi*  
*Baku pembanding (tambahan)*  
*Identifikasi*  
*Etilen glikol dan dietilen glikol (tambahan)*  
*Warna dan akromisitas*  
*Sisa pemijaran*  
*Klorida dan sulfat*  
*Arsen (hilangkan)*  
*Senyawa sejenis (tambahan)*

*Kadar air (tambahan)*  
*Penetapan kadar*

**Tablet Griseofulvin**

*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Disolusi (tambahan)*  
*Susut pengeringan*  
*Keseragaman sediaan*  
*Penetapan kadar*  
*Penandaan (tambahan)*

**Hidrokortison Asetat**

*Identifikasi*  
*Rotasi jenis*  
*Susut pengeringan*  
*Sisa pemijaran*  
*Cemaran organik*  
*Penetapan kadar*

**Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazida**

*Baku pembanding*  
*Disolusi*  
*Cemaran organik (tambahan)*  
*Penetapan kadar*

**Isoniazid**

*Baku pembanding*  
*Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)*  
*Wadah dan penyimpanan*

**Tablet Isoniazid**

*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Keseragaman sediaan*  
*Penetapan kadar*

**Kalsium Pantotenat**

*Baku pembanding*  
*Penetapan kadar kalsium*

**Tablet Kaptopril**

*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Kaptopril disulfida*  
*Penetapan kadar*

**Klindamisin Hidroklorida**

*Rumus bangun*  
*BM*  
*Baku pembanding*  
*Identifikasi (tambahan)*

*Cemaran organik*  
*Penetapan kadar*

**Kapsul Klindamisin Hidroklorida**

*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Disolusi*  
*Air*  
*Penetapan kadar*

**Injeksi Klonidin**

*Judul monografi*  
*Pemerian (hilangkan)*  
*Baku pembanding*  
*Senyawa sejenis*  
*Penetapan kadar*  
*Wadah dan penyimpanan*

**Klopidogrel Bisulfat**

*Kelarutan*  
*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Cemaran organik*  
*Senyawa sejenis C klopidogrel (tambahan)*  
*Penetapan kadar*

**Kapsul Kloramfenikol**

*Baku pembanding*  
*Disolusi*  
*Penetapan kadar*

**Klorfeniramin Maleat**

*Nama kimia*  
*BM*  
*Baku pembanding*  
*Senyawa sejenis*  
*Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)*

**Tablet Klorfeniramin Maleat**

*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Disolusi*

**Klotrimazol**

*Rumus bangun*  
*Nama kimia*  
*Baku pembanding*  
*Identifikasi*  
*Imidazol*  
*Senyawa sejenis A klotrimazol*  
*Penetapan kadar*

**Lansoprazol**

Definisi  
 Pemerian  
 Baku pembanding  
 Identifikasi  
 Cemaran organik  
 Penetapan kadar  
 Wadah dan penyimpanan

**Tablet Levamisol Hidroklorida**

Baku pembanding  
 Kemurnian kromatografi

**Levodopa**

Baku pembanding  
 Identifikasi  
 Logam berat  
 Cemaran organik  
 Penetapan kadar

**Tablet Levonogestrel dan Etilin Estradiol**

Baku pembanding  
 Disolusi  
 Penetapan kadar

**Levotiroksin Natrium**

Rumus bangun  
 Definisi  
 Pemerian  
 Baku pembanding  
 Identifikasi  
 Air  
 Iodida anorganik (hilangkan)  
 Liotironin natrium (hilangkan)  
 Cemaran organik (tambahan)  
 Penetapan kadar  
 Wadah dan penyimpanan  
 Penandaan (tambahan)

**Injeksi Lidokain Hidroklorida dan Epinefrin**

Baku pembanding  
 Penetapan kadar lidokain hidroklorida  
 Penetapan kadar epinefrin

**Lorazepam**

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

**Tablet Lorazepam**

Baku pembanding

Identifikasi

Disolusi

Keseragaman sediaan

Senyawa sejenis (hilangkan)

Cemaran organik (tambahan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

**Tablet Losartan Kalium**

Baku pembanding  
 Disolusi (tambahan)  
 Keseragaman sediaan  
 Cemaran organik  
 Penetapan kadar  
 Penandaan (tambahan)

**Mentol**

Definisi  
 Baku pembanding  
 Identifikasi  
 Kemurnian kromatografi (hilangkan)  
 Senyawa sejenis (tambahan)  
 Penetapan kadar (tambahan)

**Tablet Merkaptopurin**

Baku pembanding  
 Identifikasi  
 Disolusi  
 Cemaran organik (tambahan)  
 Penetapan kadar  
 Penandaan

**Meropenem untuk Injeksi**

Baku pembanding  
 Kemurnian kromatografi (hilangkan)  
 Cemaran organik (tambahan)  
 Natrium  
 Penetapan kadar

**Metildopa**

Rumus bangun  
 Nama kimia  
 Baku pembanding  
 Identifikasi  
 Rotasi jenis  
 3-O-Metilmetildopa

**Tablet Metildopa**

Baku pembanding  
 Identifikasi  
 Disolusi  
 Penetapan kadar



**Metoklopramid Hidroklorida**

*Rumus bangun*  
*Nama kimia*  
*BM*  
*Kelarutan*  
*Baku pembandingan*  
*Identifikasi*  
*Kemurnian kromatografi (hilangkan)*  
*Cemaran organik (tambahkan)*  
*Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)*  
*Penetapan kadar*  
*Wadah dan penyimpanan*

**Natrium Nitroprusida untuk Injeksi**

*Baku pembandingan*  
*Penetapan kadar*

**Nitroglicerol Encer**

*Nama kimia*  
*Definisi*  
*Pemerian*  
*Kelarutan*  
*Baku pembandingan*  
*Identifikasi*  
*Cemaran organik*  
*Penetapan kadar*

**Tablet Ondansetron**

*Baku pembandingan*  
*Identifikasi*  
*Disolusi*  
*Cemaran organik*  
*Penetapan kadar*  
*Penandaan (tambahan)*

**Sefalekssin**

*BM*  
*Identifikasi*  
*Rotasi jenis*  
*Cemaran organik*  
*Dimetilanilin*  
*Penetapan kadar*

**Sefalekssin Hidroklorida**

*Nama kimia*  
*Definisi*  
*Identifikasi*  
*Cemaran organik*  
*Dimetilanilin*  
*Penetapan kadar*

**Kapsul Sefalekssin**

*Identifikasi*  
*Disolusi*  
*Air (hilangkan)*  
*Penetapan kadar*

**Sefalekssin untuk Suspensi Oral**

*Baku pembandingan*  
*Identifikasi*  
*Air (hilangkan)*  
*Penetapan kadar*

**Tablet Sefalekssin**

*Definisi*  
*Baku pembandingan*  
*Identifikasi*  
*Disolusi*  
*Air (hilangkan)*  
*Penetapan kadar*

**Sefazolin**

*Rumus bangun*  
*Nama kimia*  
*Rumus kimia*  
*Pemerian*  
*Baku pembandingan*  
*Identifikasi (tambahan)*  
*Jarak lebur (hilangkan)*  
*Cemaran organik (tambahan)*  
*Penetapan kadar*

**Sefazolin Natrium**

*Rumus bangun*  
*Nama kimia*  
*Kelarutan*  
*Baku pembandingan*  
*Identifikasi*  
*Syarat lain (hilangkan)*  
*Sterilitas (tambahan)*  
*Endotoksin bakteri (tambahkan)*  
*Cemaran organik (tambahan)*  
*Penetapan kadar*  
*Penandaan (tambahan)*

**Tablet Siprofloksasin**

*Definisi*  
*Baku pembandingan*  
*Identifikasi*  
*Penetapan kadar*

**Siproheptadin Hidroklorida***Rumus kimia**Definisi**Baku pembanding**Identifikasi**Cemaran organik (tambahan)**Penetapan kadar***Spironolakton***Nama kimia**Pemerian**Baku pembanding**Identifikasi**Rotasi jenis**Penetapan kadar***Tablet Sulfametoksazol dan Trimetoprim***Baku pembanding**Identifikasi**Disolusi**Penetapan kadar***Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida***Baku pembanding**Disolusi (tambahan)**Susut pengeringan**4-Epianhidrotetrasiklin**Penetapan kadar**Penandaan (tambahan)***Vinkristin Sulfat***Rumus bangun**Definisi**Baku pembanding**Identifikasi**pH**Cemaran organik**Penetapan kadar***LAMPIRAN DENGAN PERUBAHAN**

&lt;71&gt; Uji Sterilitas

&lt;131&gt; Penetapan Potensi Antibiotik Secara

Mikrobiologi

&lt;931&gt; Kromatografi

**PEREAKSI BARU**

- |   |                             |    |                                  |
|---|-----------------------------|----|----------------------------------|
| 1 | Asam trifluoroasetat P      | 9  | Natrium metaperiodat P           |
| 2 | Asetilena P                 | 10 | Natrium dokusat P                |
| 3 | Dapar No 1                  | 11 | Pankreatin P                     |
| 4 | 4'- hidroksiasetofenon P    | 12 | Perak nitrat LP                  |
| 5 | Fenetil alkohol P           | 13 | Polioksietilen 10 lauril eter P  |
| 6 | Kalium besi(III) sianida LP | 14 | Tembaga(II) sulfat pentahidrat P |
| 7 | Kalium klorida P            | 15 | Tembaga(II) nitrat P             |
| 8 | L-Isoleucin P               |    |                                  |

**PEREAKSI DENGAN PERUBAHAN**

- 1 Asam d-10-kamforsulfonat P
- 2 Butil asetat P
- 3 Oktadesilsilana P

**MONOGRAFI**



### Tambahan monografi

#### TABLET ALBENDAZOL

#### Albendazole Tablets

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

**Baku pembanding** *Albendazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [Catatan Dapat mengganggu sistem reproduksi] *Parbendazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. [Catatan Dapat mengganggu sistem reproduksi]

#### Identifikasi

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

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

#### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 900 ml asam klorida 0,1 N

*Alat tipe 2* : 50 rpm

*Waktu*: 30 menit

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

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

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

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

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

*C* adalah kadar *Albendazol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*;  $A_u$  dan  $A_s$  berturut-turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang 308 nm dan 350 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

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

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

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

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

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

*C* adalah kadar *Albendazol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*;  $A_u$  dan  $A_s$  berturut-turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang 308 nm dan 350 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

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

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

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

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

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

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm 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*: resolusi, *R*, antara puncak albendazol dan parbendazol tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; 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 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, albendazol,  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ , dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus :

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

*C* adalah kadar *Albendazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R<sub>u</sub>* dan *R<sub>s</sub>* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

**Penandaan** Cantumkan jika hanya ditujukan untuk penggunaan pada kesehatan hewan.

## TABLET ALOPURINOL

### Allopurinol Tablets

Tablet Alopurinol mengandung alopurinol,  $C_5H_4N_4O$ , tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Alopurinol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

#### Perubahan

**Identifikasi** Timbang sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 50 mg alopurinol, tritulasi dengan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, saring. Asamkan filtrat dengan *asam asetat encer P*, diamkan 10 - 15 menit agar cukup mengendap, kumpulkan endapan yang terbentuk. Cuci endapan dengan 3 ml *etanol mutlak P* sedikit demi sedikit dan akhirnya cuci dengan 4 ml *etil eter anhidrat P*. Biarkan kering di udara selama 15 menit, keringkan pada suhu 105° selama 3 jam. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Alopurinol BPFI*.

#### Perubahan

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml *asam klorida 0,01 N*

*Alat tipe 2*: 75 rpm

*Waktu*: 45 menit

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama 40 mg *Alopurinol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, sonikasi selama 2 menit, kocok dengan pengocok mekanik selama lebih kurang 10 menit, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

*Larutan baku* Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar mendekati kadar *Larutan uji*.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikuot, saring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah,  $C_5H_4N_4O$ , yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm.

**Toleransi** Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_5H_4N_4O$ , 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>. [Catatan Tidak boleh ada sisa fase gerak dalam kolom selama semalam. Sesudah digunakan cuci kolom dengan aliran air selama 20 menit, kemudian dilanjutkan dengan *metanol P* selama 20 menit.]

**Fase gerak** Buat larutan *amonium fosfat monobasa 0,05 M*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku internal* Larutkan lebih kurang 50 mg *hipoksantin P* dalam 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, kocok secara mekanik selama 10 menit, hingga larut,

Encerkan dengan air hingga 50 ml. Larutan dibuat segar.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Alopurinol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, kocok secara mekanik selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ini dan 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan dibuat segar.

*Larutan uji* Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 50 mg alopurinol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, kocok secara mekanik selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Penetapan selanjutnya tidak boleh ditunda.] Saring, buang 10 ml filtrat pertama. Pipet 4 ml larutan ini dan 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4 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*: waktu retensi relatif dari hipoksantin 0,6 dan alopurinol 1,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

*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 jumlah dalam mg alopurinol,  $C_5H_4N_4O$ , dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2,5C \left( \frac{R_u}{R_s} \right)$$

*C* adalah kadar *Alopurinol BPFI* dalam µg per ml *Larutan Baku*; *R<sub>u</sub>* dan *R<sub>s</sub>* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

## TABLET AMFETAMIN SULFAT Amphetamine Sulphate Tablets

Tablet Amfetamin Sulfat mengandung amfetamin sulfat,  $(C_9H_{13}N)_2.H_2SO_4$ , tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

### Identifikasi

A. Maserasi sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg amfetamin sulfat, dengan 10 ml air selama 30 menit dan saring ke dalam labu kecil. Pada filtrat tambahkan 3 ml *natrium hidroksida LP*. Dinginkan hingga lebih kurang 10° - 15°, tambahkan 1 ml campuran *benzoi klorida P-eter P* (1:2), tutup dan kocok selama 3 menit; saring endapan, cuci dengan lebih kurang 15 ml air dingin dan rekristalisasi dua kali dengan *etanol encer P*: terbentuk hablur turunan benzoi dari amfetamin, setelah pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam, melebur antara 131° dan 135°, menggunakan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021>.

### Tambahkan persyaratan

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

### Perubahan

**Disolusi** <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*.

*Media disolusi* : 500 ml air

*Alat tipe 1*: 100 rpm

*Waktu* : 45 menit

*Asam asetat encer* Encerkan 14 ml *asam asetat glasial P* dengan air hingga 100 ml.

*Fase gerak* Larutkan 1,1 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 575 ml air. Tambahkan 25 ml *Asam asetat encer* dan 400 ml *metanol P*. Jika perlu atur pH hingga  $3,3 \pm 0,1$  dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati kadar *Larutan uji*.

*Larutan uji* Gunakan sejumlah alikuot, saring dengan penyaring yang sesuai.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 30 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 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 500 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase

amfetamin sulfat,  $(C_9H_{13}N)_2.H_2SO_4$ , yang terlarut dengan rumus:

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

$r_U$  adalah respons puncak amfetamin sulfat dari *Larutan uji*;  $r_S$  adalah respons puncak dekstroamfetamin sulfat dari *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar amfetamin sulfat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket dan  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 500 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), amfetamin sulfat,  $(C_9H_{13}N)_2.H_2SO_4$ , 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>.

*Asam asetat encer* Encerkan 14 ml *asam asetat glasial P* dengan air hingga 100 ml.

*Fase gerak* Larutkan 1,1 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 525 ml air. Tambahkan 25 ml *Asam asetat encer* dan 450 ml *metanol P*. Jika perlu atur pH hingga  $3,3 \pm 0,1$  dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas  $0,5 \mu m$  dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *asam fosfat 0,12 N* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,3 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. Larutkan dalam *asam fosfat 0,12 N* hingga 80% volume labu, kemudian sonikasi selama 15 menit. Encerkan dengan *asam fosfat 0,12 N* sampai tanda hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,3 mg per ml. Saring melalui penyaring membran dengan porositas  $0,5 \mu m$ , buang 20  $\mu l$  filtrat pertama.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran  $3,9 mm \times 30 cm$ , berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel  $10 \mu m$ . Laju alir lebih kurang 2 ml per menit [*Catatan Dapat digunakan kolom berukuran  $4,6 mm \times 25 cm$ , berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel  $5 \mu m$  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 3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50  $\mu l$ ) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase amfetamin sulfat,  $(C_9H_{13}N)_2.H_2SO_4$ , dalam tablet dengan rumus:

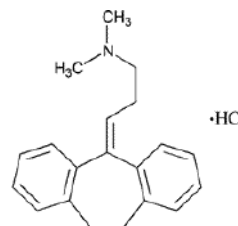
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

$r_U$  adalah respons puncak amfetamin sulfat dari *Larutan uji*;  $r_S$  adalah respons puncak dekstroamfetamin sulfat dari *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar amfetamin sulfat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

## AMITRIPTILIN HIDROKLORIDA

### Amitriptyline Hydrochloride



*10,11-dihidro-N,N-dimetil-5H-dibenzo[ $\alpha,d$ ]siklohepten- $\Delta^{5,7}$ -propilamin hidroklorida* [549-18-8]

$C_{20}H_{23}N.HCl$

BM 313,86

Amitriptilin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%,  $C_{20}H_{23}N.HCl$ , dihitung terhadap zat kering.

**Pemerian** Serbuk hablur atau hablur kecil; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

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

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Amitriptilin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Amitriptilin BPFI* ( $C_{15}H_{12}O$  BM 208,26). *Senyawa Sejenis B Amitriptilin* ( $C_{20}H_{25}NO$  BM 295,42). *Siklobenzaprin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Nortriptilin Hidroklorida BPFI*; 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 serapan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Amitriptilin Hidroklorida BPFI.

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

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

### Hilangkan persyaratan

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

**pH** <1071> Antara 5,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

### Perubahan

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg suhu 60° hingga bobot tetap.

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

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

### Perubahan

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

Asam fosfat encer, Dapar, Fase gerak, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan Kadar.

Larutan baku Gunakan Larutan kesesuaian sistem seperti tertera pada Penetapan Kadar.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 1 mg 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 semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis amitriptilin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis amitriptilin dari Larutan uji;  $r_s$  adalah respons puncak senyawa sejenis amitriptilin dari Larutan baku;  $C_s$  adalah kadar masing-masing senyawa sejenis amitriptilin dalam mg per ml Larutan baku dan  $C_u$

adalah kadar amitriptilin hidroklorida dalam mg per ml Larutan uji. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari Larutan uji;  $r_s$  adalah respons puncak Amitriptilin hidroklorida BPFI dari Larutan baku;  $C_s$  adalah kadar Amitriptilin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; dan  $C_u$  adalah kadar amitriptilin hidroklorida dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan berat yang ditimbang. [Catatan Abaikan puncak dengan waktu retensi relatif kurang dari 0,22.] Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A amitriptilin	0,35	0,05
Senyawa sejenis B amitriptilin	0,52	0,15
Nortriptilin	0,60	0,15
Siklobenzaprin	0,76	0,15
Amitriptilin	1,0	-
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

### Perubahan

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

Asam fosfat encer Campuran asam fosfat P - air (1:10).

Dapar Buat larutan natrium fosfat dibasa P 1,42 mg per ml, atur pH hingga 7,7 dengan penambahan asam fosfat P encer.

Fase gerak Buat campuran metanol P - Dapar (7:3). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Amitriptilin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar 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.

Larutan persediaan kesesuaian sistem A Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Amitriptilin BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan persediaan kesesuaian sistem B Timbang saksama masing-masing sejumlah Amitriptilin Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis B Amitriptilin

BPFI, Siklobenzaprin Hidroklorida BPFI, dan Nortriptilin Hidroklorida BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,4 mg per ml; 0,6 mg per ml; 0,6 mg per ml dan 0,6 mg per ml.

**Larutan kesesuaian sistem** Encerkan sejumlah volume **Larutan baku**, **Larutan persediaan kesesuaian sistem A** dan **Larutan persediaan kesesuaian sistem B** dengan Fase gerak hingga kadar amitriptilin hidroklorida, senyawa sejenis A amitriptilin, senyawa sejenis B amitriptilin, siklobenzaprin hidroklorida dan nortriptilin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 1 µg per ml; 0,5 µg per ml; 1,5 µg per ml; 1,5 µg per ml dan 1,5 µg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. 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 senyawa sejenis tertera pada **Tabel** dalam **Senyawa sejenis**; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B amitriptilin dengan puncak nortriptilin 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 2,0%.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama satu setengah kali waktu retensi amitriptilin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase amitriptilin hidroklorida,  $C_{20}H_{23}N.HCl$ , dalam zat dengan rumus:

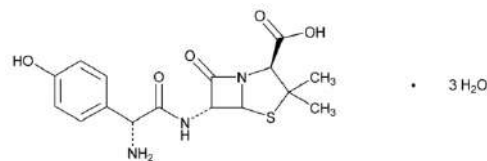
$$\left( \frac{r_U}{r_S} \right) \left( \frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

*r<sub>U</sub>* dan *r<sub>S</sub>* berturut-turut adalah respons puncak utama **Larutan uji** dan **Larutan baku**; *C<sub>S</sub>* adalah kadar Amitriptilin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml **Larutan baku** dan *C<sub>U</sub>* adalah kadar amitriptilin hidroklorida dalam mg per ml **Larutan uji**

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

## AMOKSISILIN

### Amoxicillin



Asam (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*R*)-(-)-2-amino-2-(*p*-hidroksifenil)-asetamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat trihidrat [61336-70-7]

$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

BM 419,45

Anhidrat [26787-78-0]

BM 365,41

Amoksisilin mengandung tidak kurang dari 900 µg per mg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ , dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk hablur putih; praktis tidak berbau.

**Kelarutan** Sukar larut dalam air dan dalam metanol; tidak larut dalam benzen, dalam karbon tetraklorida dan dalam kloroform.

### Perubahan

**Baku pembanding** Amoksisilin BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk trihidrat dari amoksisilin. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. [Peringatan Jika terhirup dapat menyebabkan alergi atau gejala asma atau kesulitan bernapas]. Senyawa Sejenis A Amoksisilin BPFI ( $C_8H_{12}N_2O_3S$  BM 216, 26). Senyawa Sejenis D Amoksisilin BPFI ( $C_{16}H_{20}N_3O_6S$  BM 405,40). Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

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

### Tambahkan 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.

### Tambahkan Persyaratan

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat. Jika pada etiket dinyatakan amoksisilin steril, lakukan penetapan dengan Inokulasi langsung ke dalam Media seperti tertera pada Uji sterilitas sediaan, menggunakan Media

*Cair Tioglikolat* yang mengandung larutan *polisorbat 80 P* (5 mg per ml) dan sejumlah penisilinase steril secukupnya untuk menginaktivasi amoksisilin pada masing-masing tabung, menggunakan “*Soybean-Casein Digest Medium*” mengandung *polisorbat 80 P* (5 mg per ml) dan sejumlah penisilinase steril secukupnya untuk menginaktivasi amoksisilin pada masing-masing tabung dan goyang labu sehari sekali sampai larut sempurna sebelum disaring.

**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 3,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 2 mg per ml.

**Air** <1031> *Metode I* Antara 11,5% dan 14,5%.

**Dimetilanilin** <362> Memenuhi syarat.

#### **Hilangkan persyaratan**

**Syarat lain** Jika pada etiket tertera amoksisilin steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Amoksisilin untuk suspensi injeksi*. Jika pada etiket tertera amoksisilin harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Amoksisilin untuk suspensi injeksi*.

#### **Tambahkan persyaratan**

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

**Larutan A** Buat larutan kalium fosfat monobasa *P* 2,72 mg per ml, atur pH hingga  $5,0 \pm 0,1$  dengan penambahan kalium hidroksida 1 *N* atau larutan asam fosfat *P* 20%, saring dan awaudarakan.

**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 *Amoksisilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 12,5 µg per ml.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama masing-masing sejumlah *Senyawa Sejenis A Amoksisilin BPFI* dan *Senyawa Sejenis Amoksisilin D BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing 12,5 µg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml [Catatan Simpan larutan ini pada suhu 4° dan gunakan dalam waktu 4 jam.]

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom dan autoinjektor berturut-turut pada 40° dan 4°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	97	3
10	97	3
22	75	25
26	97	3

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kedua puncak senyawa sejenis *A* amoksisilin dan senyawa sejenis *D* amoksisilin tidak lebih 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 10%.

**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:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak amoksisilin dalam *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar amoksisilin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; dan *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* dan jumlah cemaran tidak lebih dari 5,0%.

**Tabel**

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis I amoksisilin (D-hidroksifenilglisin)	0,32	1,0
Senyawa sejenis D amoksisilin (Amoksisilin cincin terbuka)	0,53 0,68	1,0 1,0
Senyawa sejenis A amoksisilin (asam 6-aminopenisilanat)	0,78	0,5
Senyawa sejenis B amoksisilin (L-amoksisilin)	0,87	-
Amoksisilin	1,0	-
Senyawa sejenis G amoksisilin (D-hidroksifenil- glisilamoksisilin)	2,9	1,0
Senyawa sejenis E amoksisilin (derivat amoksisilin peniloik)	4,5	1,0
Senyawa sejenis M ( <i>N</i> - (penisilan-6-il) cincin terbuka amoksilinamida)	6,0	1,0
Senyawa sejenis F amoksisilin (Fenilpirazinediol)	6,3	-

Senyawa sejenis C (Produk penyusunan ulang amoksisilin)	6,4	1,0
Senyawa sejenis E amoksisilin (derivat amoksisilin peniloik)	6,7	1,0
Senyawa sejenis J amoksisilin (cincin terbuka dimer amoksisilin)	8,8	1,0
Senyawa sejenis L amoksisilin (N-(penisilan-6-il) amoksisilinamida)	9,0	1,0
Masing- masing cemaran lain	-	1,0

[Catatan Abaikan respons puncak cemaran yang kurang dari 0,03% respons puncak amoksisilin dalam Larutan baku.]

### Perubahan

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

**Pengencer** Buat larutan kalium fosfat monobasa P dengan kadar 6,8 mg per ml, atur pH hingga  $5,0 \pm 0,1$  dengan penambahan kalium hidroksida P 45%.

**Fase gerak** Buat campuran Pengencer - asetonitril P (24:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Amoksisilin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar setara dengan lebih kurang 1,2 mg per ml. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.

**Sistem Kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4 mm × 25 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 puncak utama tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah amoksisilin,  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ , dalam µg per mg zat dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak utama Larutan uji dan Larutan baku;  $C_S$  adalah kadar Amoksisilin BPFI dalam mg per ml Larutan baku;  $C_U$  adalah kadar amoksisilin dalam mg per ml Larutan uji

dan P adalah potensi amoksisilin dalam µg per mg Amoksisilin BPFI.

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

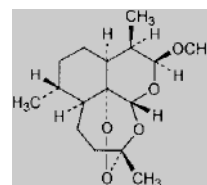
### Tambahkan persyaratan

**Penandaan** Amoksisilin hanya digunakan untuk pembuatan obat non parenteral. Jika digunakan untuk sediaan injeksi obat hewan, pada etiket harus tertera steril atau harus dilakukan proses sterilisasi dalam pembuatan sediaan injeksi.

### Tambahan monografi

#### ARTEMETER

#### Artemether



(3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-Dekahidro-10-metoksi-3,6,9-trimetil-3,12-epoksi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodiodoksepin [71963-77-4]

$C_{16}H_{26}O_5$

BM 298,4

Artemeter mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_{16}H_{26}O_5$ , dihitung terhadap zat kering (Cara A), tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_{16}H_{26}O_5$ , dihitung terhadap zat kering (Cara B).

**Pemerian** Hablur atau serbuk hablur putih.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam diklorometan dan dalam aseton; mudah larut dalam etil asetat dan dalam etanol mutlak.

**Baku pembanding** Artemeter BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

### Identifikasi

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

B. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Identifikasi secara kromatografi lapis tipis <281>.

**Fase gerak** Campuran eter minyak tanah P - etil asetat P (7 : 3).

**Penjerap** Campuran silika gel P.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang (a) 10 mg per ml, (b) 0,05 mg per ml, (c) 0,025 mg per ml, (d) 0,10 mg per ml.

**Penampak bercak** Gunakan larutan *vanilin P 5%* dalam *asam sulfat P*. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 48 jam.]

**Prosedur** Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan seri *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, keringkan. Semprot dengan *Penampak bercak*: harga  $R_f$ , warna dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Pada 30 mg zat tambahkan 1 ml *etanol absolut P* dan 0,1 g *kalium iodida P*. Panaskan campuran dalam tangas air: terjadi warna kuning.

D. Larutkan 30 mg zat dalam 6,0 ml *etanol absolut P*. Teteskan campuran pada cawan porselen putih dan tambahkan 1 tetes larutan *vanilin P 5%* dalam *asam sulfat P*: terjadi warna merah muda.

**Jarak lebur** <1021> Antara 86,0° dan 90,0°.

**Rotasi optik** <1081> Antara +166° dan +173°; lakukan penetapan menggunakan 10 mg per ml zat dalam *etanol absolut P*.

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

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 20 mmHg, di atas *fosfor pentoksida P*.

### Senyawa sejenis

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

*Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Enceran larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cara A* dalam *Penetapan kadar*.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: respons puncak selain respons puncak utama tidak lebih besar dari respons puncak utama *Enceran larutan uji* (0,5%); tidak lebih dari satu respons puncak lebih besar dari 0,5 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (0,25%); jumlah respons puncak selain respons puncak utama tidak lebih besar dari 2 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (1,0%). Abaikan respons puncak

kurang dari 0,1 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji*.

B. Lakukan seperti *Uji B* pada *Identifikasi*. Setiap bercak yang diperoleh dari larutan (a) selain bercak utama tidak lebih intensif dari yang diperoleh dari larutan (b) (0,5%), tidak satupun bercak selain bercak utama lebih intensif dari larutan (c) (0,25%).

### Penetapan kadar

#### Cara A

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

*Fase gerak* Buat Campuran *asetonitril P* – air (62:38), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

**Enceran larutan uji** Pipet sejumlah *Larutan uji*, encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom berukuran 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *LI* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 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 *artemeter*,  $C_{16}H_{26}O_5$ , dalam zat yang digunakan dengan pembandingan *Artemeter BPFI* kering.

#### Cara B

**Larutan uji** Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol absolut P* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan asam klorida-etanol 1M sampai tanda. Sumbat labu, masukkan ke dalam tangas air pada suhu 55° selama 5 jam. Dinginkan hingga suhu ruang.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI*, lakukan seperti pada *Larutan uji*.

**Prosedur** Ukur serapan larutan uji dan *Larutan baku* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 254 nm. Hitung persentase  $C_{16}H_{26}O_5$  dalam zat yang digunakan dengan pembandingan *Artemeter BPFI* kering.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

**Penandaan** Jika dimaksudkan untuk digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus tercantum “steril” atau harus dilakukan proses sterilisasi dalam pembuatan sediaan injeksi.

### Tambahan monografi

## INJEKSI ARTEMETER Artemether Injection

Injeksi Artemeter adalah larutan steril dalam minyak untuk injeksi yang sesuai. Mengandung artemeter,  $C_{16}H_{26}O_5$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Artemeter BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

### Identifikasi

A. Pada sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg artemeter, tambahkan 25 ml *aseton P*, campur dan saring. Uapkan filtrat pada suhu rendah dan keringkan residu di atas *silika gel P* selama satu malam. Spektrum serapan inframerah residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Artemeter BPFI*.

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis <281>*.

*Fase gerak* Campuran eter minyak tanah *P* - etil asetat *P* (7 : 3).

*Penjerap* Campuran *silika gel P*.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang (a) 10 mg per ml, (b) 0,05 mg per ml, (c) 0,025 mg per ml, (d) 0,10 mg per ml.

*Penampak bercak* Gunakan larutan *vanilin P* 5% dalam *asam sulfat P*. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 48 jam.]

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan seri *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, keringkan. Semprot dengan *Penampak bercak*: harga  $R_f$ , warna dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Pada sejumlah volume injeksi setara 30 mg artemeter tambahkan 6 ml *etanol absolut P*. Teteskan beberapa tetes pada cawan porselen dan tambahkan satu tetes larutan *vanilin P* 5% dalam *asam sulfat P*: terjadi warna merah muda.

**Senyawa sejenis** [Catatan Uji tidak dapat dilakukan jika sediaan mengandung minyak kacang]

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

*Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Enceran larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada Cara A dalam *Penetapan kadar*.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: respons puncak selain respons puncak utama tidak lebih besar dari respons puncak utama *Enceran larutan uji* (0,5%); tidak lebih dari satu respons puncak lebih besar dari 0,5 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (0,25%); jumlah respons puncak selain respons puncak utama tidak lebih besar dari 2 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (1,0%). Abaikan respons puncak kurang dari 0,1 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji*.

B. Lakukan seperti *Uji B* pada *Identifikasi*. Setiap bercak yang diperoleh dari larutan (a) selain bercak utama tidak lebih intensif dari yang diperoleh dari larutan (b) (0,5%), tidak satupun bercak selain bercak utama lebih intensif dari larutan (c) (0,25%).

**Bahan partikulat <751>** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

**Sterilitas <71>** Memenuhi syarat.

**Syarat lain** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

### Penetapan kadar

#### Cara A

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

*Fase gerak* Buat Campuran *asetonitril P* – air (62:38), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

*Larutan uji* Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

*Enceran larutan uji* Pipet sejumlah *Larutan uji*, encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom berukuran 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 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 artemeter,  $C_{16}H_{26}O_5$ , dalam zat yang digunakan dengan pembanding *Artemeter BPFI* kering.

**Cara B**

**Larutan uji** Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda, pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *etanol P*. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan asam klorida- *etanol 1M* sampai tanda. Sumbat labu, masukkan ke dalam tangas air pada suhu 55° selama 5 jam. Dinginkan hingga suhu ruang.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI*, lakukan seperti pada *Larutan uji*.

**Prosedur Ukur** serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 254 nm. Hitung persentase  $C_{16}H_{26}O_5$  dalam zat yang digunakan dengan pembandingan *Artemeter BPFI* kering. [Catatan Jika digunakan minyak kacang sebagai pelarut, kurangi serapan yang diukur dengan 0,025 sebagai faktor koreksi.]

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

**Penandaan** Pada etiket cantumkan minyak yang digunakan. Cantumkan keterangan kekuatan injeksi: 80 mg per ml dalam 1-ml ampul (DOE WHO); 40 mg per ml (sediaan pediatrik); 60 mg per ml, 100 mg per ml (sediaan dewasa).

**Tambahan monografi****TABLET ARTEMETER DAN LUMEFANTRIN****Arthemeter and Lumefantrine Tablets**

Tablet Artemeter dan Lumefantrin mengandung artemeter,  $C_{16}H_{26}O_5$  dan lumefantrin,  $C_{30}H_{32}Cl_3NO$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembandingan** *Artemeter BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Lumefantrin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Artemeter BPFI*. *Senyawa Sejenis B Artemeter BPFI* ( $C_{16}H_{26}O_5$  BM 298,37). *Senyawa Sejenis C Artemeter BPFI*. *Senyawa Sejenis D Artemeter BPFI* ( $\alpha$ -Artemeter).

**Identifikasi**

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

**Fase gerak** Buat campuran eter minyak tanah *P-etil asetat P-asam asetat glasial P* (8:2:1).

**Penjerap** Campuran silika gel 60  $F_{254}$  atau silika gel 60.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI* dan *Lumefantrin BPFI*, larutkan dan encerkan

dengan *aseton P* hingga kadar artemeter dan lumefantrin berturut-turut lebih kurang 1 mg per ml dan 6 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg artemeter (atau 60 mg lumefantrin), tambahkan 10 ml *aseton P*, kocok selama 5 menit, saring dan gunakan filtrat jernih.

**Penampak bercak 1** Dinginkan secara terpisah 10 ml *asam sulfat P* dan 90 ml *metanol P*. Secara hati-hati tambahkan asam sulfat ke dalam metanol, pertahankan larutan sedingin mungkin, campur perlahan.

**Penampak bercak 2** Gunakan uap iodum.

**Prosedur** Totolkan secara terpisah masing-masing 10  $\mu$ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara atau gunakan aliran udara dingin. Amati kromatogram di bawah cahaya 254 nm: bercak pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* (identifikasi lumefantrin). Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 1* dan panaskan lempeng pada suhu 140° selama 10 menit: bercak pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* (identifikasi artemeter; mungkin tampak bercak tipis lumefantrin). Jika menggunakan lempeng silika gel 60, semprot dengan *Penampak bercak 1*, panaskan lempeng pada suhu 140° selama 10 menit, biarkan dingin. Paparkan dengan *Penampak bercak 2* selama 20 menit, amati segera: harga  $R_f$ , warna dan intensitas dari bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

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

**Senyawa sejenis artemeter** [Catatan Lindungi zat dari cahaya, juga selama proses kromatografi.] Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Fase gerak** Campuran eter minyak tanah *P – etil asetat P – asam asetat glasial P* (40:10:5).

**Penjerap** Campuran silika gel 60.

**Penampak bercak** Larutkan 1 g *vanilin P* dalam 100 ml *etanol P*, tambahkan tetes demi tetes secara hati-hati 2 ml *asam sulfat P*. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 48 jam.]

**Pengencer** Campuran air-asetonitril *P* (1:1).

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg *Artemeter BPFI*, *Senyawa Sejenis B Artemeter BPFI*, dan *Senyawa Sejenis D Artemeter BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

**Larutan baku 1** Pipet 2 ml *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan baku 2* Pipet 3 ml *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan baku 3* Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan baku 4* Pipet 1 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan hingga 2,0 ml dengan *Pengencer*.

*Larutan baku 5* Pipet 3 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan hingga 4,0 ml dengan *Pengencer*.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg artemeter, tambahkan 20 ml *Pengencer*, sonikasi selama 15 menit dan sentrifus. Saring sejumlah volume beningan melalui penyaring dengan porositas 0,45  $\mu\text{m}$ , buang beberapa ml filtrat pertama.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 20  $\mu\text{l}$  *Larutan uji*, *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3*, *Larutan baku 4* dan *Larutan baku 5* pada lempeng kromatografi, keringkan dengan aliran udara dingin selama 15 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang 12 cm dari titik awal penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara atau gunakan aliran udara dingin. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 140° selama 10 menit, amati bercak: *Larutan baku 1* menunjukkan 3 bercak yang terpisah sempurna. Harga *R<sub>f</sub>* bercak artemeter dan senyawa sejenisnya masing-masing tertera pada *Tabel* berikut :

**Tabel**

Cemaran	Harga <i>R<sub>f</sub></i>
Senyawa sejenis A artemeter	0,25
Senyawa sejenis B artemeter	0,3
Senyawa sejenis C artemeter	0,35
Senyawa sejenis D artemeter	0,4
Artemeter	0,55

Pada kromatogram *Larutan uji*: bercak senyawa sejenis A artemeter tidak lebih intensif dari bercak utama pada kromatogram *Larutan baku 5* (1,5%); bercak senyawa sejenis B artemeter tidak lebih intensif dari bercak senyawa sejenis B artemeter pada kromatogram *Larutan baku 4* (1,0%); bercak senyawa sejenis C artemeter tidak lebih intensif dari bercak utama pada kromatogram *Larutan baku 3* (0,5%); bercak senyawa sejenis D artemeter tidak lebih intensif dari bercak senyawa sejenis D artemeter pada kromatogram *Larutan baku 2* (0,3%); bercak lain yang diperoleh tidak lebih intensif dari bercak utama pada kromatogram *Larutan baku 1* (0,2%). Abaikan bercak yang masih terdapat pada tempat penotolan.

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

*Dapar* Timbang lebih kurang 5,65 g *natrium 1-heksansulfonat P* dan 2,75 g *natrium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 900 ml air. Atur pH hingga 2,3 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml dan saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45  $\mu\text{m}$ .

*Fase gerak A* Buat campuran *Dapar* – *asetonitril P* (7:3), saring dan awaudarakan.

*Fase gerak B* Buat campuran *Dapar* – *asetonitril P* (3:7), saring dan awaudarakan.

*Pengencer* Campuran 200 ml *Dapar*, 60 ml air dan 200 ml *n-propil alkohol P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Buat dan simpan larutan pada suhu tidak di bawah 20°.

[Catatan Pertahankan suhu tidak di bawah 20° selama penyiapan dan penyimpanan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.]

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Artemeter BPF1* dan 120 mg *Lumefantrin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 85 ml *Pengencer*, sonikasi sampai larut, biarkan sampai suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg artemeter (atau 120 mg lumefantrin), masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 85 ml *Pengencer*, sonikasi selama 20 menit, biarkan sampai suhu ruang dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45  $\mu\text{m}$ , buang beberapa ml filtrat pertama.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm untuk 28 menit pertama dan detektor 380 nm untuk menit selanjutnya; kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5  $\mu\text{m}$ . Laju alir lebih kurang 1,3 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Fase gerak A (%)	Fase gerak B (%)
0 – 28	60	40
28 – 29	60 – 0	40 – 100
29 – 45	0	100
45 – 46	0 – 60	100 – 40
46 – 55	60	40

Lakukan kromatografi pada *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi artemeter dan lumefantrin berturut-turut lebih kurang 19 dan 34 menit.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20  $\mu\text{l}$ ) *Larutan baku* dan *Larutan*



*uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase artemeter,  $C_{16}H_{26}O_5$ , dan lumefantrin,  $C_{30}H_{32}Cl_3NO$  dalam tablet dengan rumus:

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

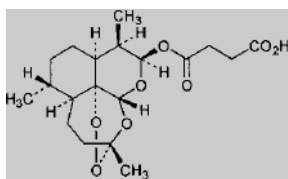
$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak artemeter atau lumefantrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Artemeter BPFI* atau *Lumefantrin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar artemeter atau lumefantrin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah untuk injeksi yang sesuai, tertutup baik, terlindung cahaya.

### Tambahan monografi

#### ARTESUNAT

##### Artesunate



(3*R*, 5*aS*, 6*R*, 8*aS*, 9*R*, 10*S*, 12*R*, 12*aR*)-Dekahidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoksi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin-10-ol, hidrogen suksinat. [88495-63-0]  $C_{19}H_{28}O_8$  BM 384,4

Artesunate mengandung  $C_{19}H_{28}O_8$  tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat anhidrat (Cara A), tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat anhidrat (Cara B).

**Pemerian** Serbuk hablur putih.

**Kelarutan** Sangat sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam diklorometan; mudah larut dalam etanol dan dalam aseton.

**Baku pembanding** *Artesunate BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Artesunate BPFI*; *Senyawa Sejenis B Artesunate BPFI* ( $C_{15}H_{22}O_5$  BM 282,33); *Senyawa Sejenis C Artesunate BPFI*. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka 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 *Artesunate BPFI*.

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

*Fase gerak* Buat campuran *etanol P* – *toluen P* – *amonium hidroksida P* (70:30:1,5).

*Penjerap* Campuran silika gel 60.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Artesunate BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

*Penampak bercak* Pada 55 ml *metanol P*, tambahkan perlahan 10 ml *asam asetat glasial P* dan 5 ml *asam sulfat P*, dinginkan hingga suhu ruang. Secara terpisah tambahkan 0,5 ml *anisaldehid P* pada 30 ml *metanol P*. Campur kedua larutan segera. Simpan larutan dalam wadah terlindung cahaya, larutan dibuat segar.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 1  $\mu$ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara atau gunakan aliran udara dingin. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan lempeng pada suhu 120° selama 5 menit: R<sub>f</sub>, warna dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Larutkan lebih kurang 0,1 g zat dalam 40 ml *etanol absolut P*, kocok dan saring. Pada sebagian filtrat, tambahkan lebih kurang 0,5 ml *hidroksilamin hidroklorida LP* dan 0,25 ml larutan *natrium hidroksida P* 8%. Panaskan di atas tangas air hingga mendidih, dinginkan, tambahkan 5 tetes asam klorida 2*N* dan 2 tetes *besi(III) klorida P* 5%: terjadi warna cokelat kemerahan.

D. Uapkan sebagian larutan yang diperoleh pada *Uji C* di atas tangas air hingga volume lebih kurang 5 ml. Teteskan beberapa tetes larutan ke dalam cawan porselen putih, tambahkan satu tetes larutan *vanillin P* 5% dalam *asam sulfat P* yang dibuat segar: terjadi warna merah.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat.

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mg artesunate.

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

**Logam berat** <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

**pH** <1071> Antara 3,5 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan 10 mg per gram suspensi zat dalam air.

**Rotasi optik** <1081> Antara +4,5° dan +6,5°; lakukan penetapan menggunakan 10 mg per ml larutan zat dalam diklorometan.

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

**Larutan uji** Buat seperti tertera pada *Cara A Penetapan kadar*.

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

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Artesunat BPFI*, *Senyawa Sejenis B Artesunat BPFI*, dan *Artesunat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml; 0,1 mg per ml dan 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*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 5,0. Waktu retensi artesunat lebih kurang 9 menit. Waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap artesunat tertera pada *Tabel* berikut:

**Tabel**

Senyawa sejenis	Waktu retensi relatif
10-epi-artenimol	0,58
Senyawa sejenis A artesunat	0,91
Senyawa sejenis B artesunat	1,30
Senyawa sejenis C artesunat	2,7

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan *Enceran Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram lebih kurang 4 kali waktu retensi artesunat dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: respons puncak 10-epi-artenimol dan senyawa sejenis A artesunat tidak lebih besar dari respons puncak utama *Enceran larutan uji* (1,0%); respons puncak senyawa sejenis B artesunat tidak lebih besar dari 0,5 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (0,5%); respons puncak senyawa sejenis C artesunat dikali dengan faktor koreksi 0,07 tidak lebih besar dari 0,2 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (0,2%); respons puncak cemaran lain selain puncak utama tidak lebih besar dari 0,2 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (0,2%); jumlah semua respons puncak selain respons puncak

utama tidak lebih besar dari 2 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (2,0%). Abaikan respons puncak kurang dari 0,05 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (0,05%).

## Penetapan kadar

### Cara A

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

**Dapar** Buat larutan kalium fosfat monobasa *P* 1,36 g per liter, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat *P*.

**Fase gerak** Buat campuran *asetonitril P* – *Dapar* (44:56), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Artesunat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

**Larutan uji** Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Artesunat BPFI*, *Senyawa Sejenis B Artesunat BPFI*, dan *Artesunat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml; 0,1 mg per ml dan 1 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *LI* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram lebih kurang 4 kali waktu retensi artesunat dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase artesunat,  $C_{19}H_{28}O_8$ , dalam zat yang digunakan dengan pembandingan *Artesunat BPFI* kering.

### Cara B

Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan dalam labu yang sesuai berisi 25 ml *etanol netral P*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,05 N LV* menggunakan dua tetes *fenolftalein LP* sebagai indikator.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,05 N* setara dengan 19,22 mg  $C_{19}H_{28}O_8$ .

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya, dan disegel.

**Penandaan** Jika sesuai, pada etiket dicantumkan zat bebas bakteri Endotoksin dan atau steril.

### Tambahan monografi

#### ARTESUNAT UNTUK INJEKSI Artesunate for Injection

Artesunat untuk Injeksi adalah serbuk steril mengandung artesunat,  $C_{19}H_{28}O_8$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Artesunat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Artesunat BPFI*. *Senyawa Sejenis B Artesunat BPFI*; ( $C_{15}H_{22}O_5$  BM 282,33). *Senyawa Sejenis C Artesunat BPFI*. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

#### Identifikasi

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

B. Lakukan seperti tertera pada *Uji B* dalam *Artesunat*.

C. Lakukan seperti tertera pada *Uji C* dalam *Artesunat*.

D. Lakukan seperti tertera pada *Uji D* dalam *Artesunat*.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat.

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mg artesunat.

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

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

*Larutan pembanding* Pipet lebih kurang 1 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Artesunat BPFI*, *Senyawa Sejenis B Artesunat BPFI* dan *Artesunat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml; 0,1 mg per ml dan 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*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 5. Waktu retensi artesunat kurang lebih 9 menit.

Waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap artesunat tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Senyawa sejenis	Waktu retensi relatif
10-epi-artenimol	0,58
Senyawa sejenis A artesunat	0,91
Senyawa sejenis B artesunat	1,30
Senyawa sejenis C artesunat	2,7

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram lebih kurang 4 kali waktu retensi artesunat, dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: respons puncak 10-epi-artenimol dan senyawa sejenis A artesunat tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (1,0%); respons puncak senyawa sejenis B artesunat tidak lebih besar dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,5%); respons puncak senyawa sejenis C artesunat dikalikan dengan faktor koreksi 0,07 tidak lebih besar dari 0,3 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,3%); respons puncak cemaran lain selain puncak utama tidak lebih besar dari 0,3 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,3%); jumlah semua respons puncak selain respons puncak utama tidak lebih besar dari 2 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (2,0%). Abaikan respons puncak kurang dari 0,1 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,1%).

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

*Dapar* Buat larutan kalium fosfat monobasa *P* 1,36 mg per liter, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat *P*.

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P* – *Dapar* (44:56), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Artesunat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama isi tidak kurang dari 10 kemasan, campur homogen. Timbang saksama isi kemasan setara dengan lebih kurang 40 mg artesunat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 7 ml *asetonitril P*, kocok hingga larut, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *LI* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram lebih kurang 4 kali waktu retensi artesunat, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase artesunat dalam serbuk injeksi dengan rumus:

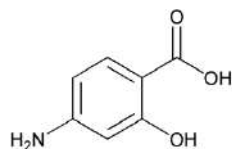
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

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

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah yang sesuai untuk serbuk injeksi, tertutup rapat.

## ASAM AMINOSALISILAT

### Aminosalicilic Acid



Asam 4-aminosalisilat [65-49-6]  
C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>

BM 153,14

#### Perubahan

Asam Aminosalisilat mengandung C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5%, dihitung terhadap zat anhidrat. [Catatan Jangan gunakan larutan jika warna larutan lebih gelap dari larutan yang dibuat segar.]

**Pemerian** Serbuk voluminus putih atau praktis putih, menjadi gelap bila terkena cahaya dan udara; tidak berbau atau sedikit berbau cuka.

**Kelarutan** Sukar larut dalam air dan dalam eter; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam benzen.

#### Perubahan

**Baku pembanding** Asam Aminosalisilat BPFI; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih dari 30°. *m-Aminofenol* BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin.

#### Perubahan Identifikasi

A. Larutkan 250 mg zat dalam 3 ml *natrium hidroksida* LP, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml berisi 12,5 ml *dapar fosfat* pH 7, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum 265±2 nm dan 299±2 nm menggunakan larutan *dapar fosfat* sebagai blangko: Perbandingan serapan  $A_{265}/A_{299}$  antara 1,50 dan 1,56.

B. Timbang lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu beralas bulat kecil dan tambahkan 10 ml *asam asetat anhidrat* P. Panaskan labu di atas tangas uap selama 30 menit, tambahkan 40 ml air, campur, saring, dinginkan dan biarkan hingga terbentuk hablur derivat diasetil. Kumpulkan hablur pada penyaring, cuci dengan air dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: jarak lebur derivat diasetil antara 191° dan 197°.

C. Kocok 100 mg zat dengan 10 ml air, saring. Pada 5 ml filtrat tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida* LP: terjadi warna ungu.

#### Perubahan

**Kejernihan dan warna larutan** Timbang 1 g zat, larutkan dalam 10 ml larutan *natrium bikarbonat* P (1 dalam 15): diperoleh larutan jernih dan warna larutan tidak lebih dari warna kuning lemah. Timbang 1 g zat, larutkan dalam campuran segar 50 ml *asam nitrat* 1,6 M yang dibuat segar: diperoleh larutan jernih dan hampir tidak berwarna.

**pH** <1071> Antara 3,0 dan 3,7; lakukan penetapan menggunakan larutan jenuh.

**Air** <1031> Metode I Tidak lebih dari 0,5%.

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

#### Perubahan

**Klorida dan Sulfat** <361> Klorida tidak lebih dari 0,042%. Lakukan penetapan menggunakan larutan 25 mg per ml dalam campuran *asam nitrat* P-air (1:3): tidak lebih keruh dari 0,30 ml *asam klorida* 0,02 N.

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

#### Perubahan

**m-Aminofenol** Tidak lebih dari 0,25%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

**Larutan baku internal** Buat larutan sulfanilamid dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 5 µg per ml.

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah *m-Aminofenol* BPFI, larutkan dan encerkan

dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml.

*Larutan baku* Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml, tambahkan 50 ml *Fase gerak* dan goyang hingga larut. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 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*: resolusi, *R*, antara puncak m-aminofenol dan sulfanilamid tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 7%. Waktu retensi relatif sulfanilamid dan m-aminofenol masing-masing adalah lebih kurang 0,66 dan 1,0.

*Prosedur* [Catatan Setelah digunakan, cuci kolom selama 30 menit dengan campuran metanol P-air-asam fosfat P (77:23:0,6) yang telah disaring dan diawaudarakan, kemudian cuci selama 30 menit dengan campuran metanol P-air (1:1) yang telah disaring dan diawaudarakan.] 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 m-aminofenol terhadap asam aminosalisilat 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 perbandingan respons puncak m-aminofenol dan sulfanilamid dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar m-Aminofenol BPFi dalam mg per ml *Larutan baku*; dan  $C_U$  adalah kadar asam aminosalisilat dalam mg per ml *Larutan uji* yang diperoleh dari penetapan kadar.

### Perubahan

**Hidrogen sulfida, Belerang dioksida dan Amil alkohol** Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 5 ml *natrium hidroksida LP*, tambahkan 6 ml *asam klorida 3N* dan aduk kuat: tidak berbau hidrogen sulfida atau belerang dioksida dan tidak lebih dari bau lemah amil alkohol, dan tidak menghilangkan warna kertas saring yang dibasahi dengan timbal asetat.

### Perubahan

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

*Larutan A* Timbang saksama sejumlah *tetrabutylamonium hidroksida P*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12,7 mg per ml.

*Fase gerak* Buat campuran *Larutan A* - *natrium fosfat dibasa 0,05 M* - *natrium fosfat monobasa 0,05 M* (150:425:425). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Larutan baku internal* Buat larutan asetaminofen dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 5 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 12,5 mg *Asam Aminosalisilat BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 25-ml, tambahkan 15 ml *Fase gerak*, goyang untuk melarutkan. Tambahkan 2,5 ml *Larutan baku internal*, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 12,5 mg zat. Masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 25-ml, tambahkan 15 ml *Fase gerak*, goyang untuk melarutkan. Tambahkan 2,5 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 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 asam aminosalisilat dan asetaminofen tidak kurang dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang dari perbandingan respons puncak asam aminosalisilat dan asetaminofen tidak lebih dari 1,0%. Waktu retensi relatif asetaminofen dan asam aminosalisilat berturut-turut adalah 0,83 dan 1,0.

*Prosedur* [Catatan Setelah digunakan, cuci kolom selama 30 menit dengan campuran metanol P-air-asam fosfat P (77:23:0,6) yang telah disaring dan diawaudarakan, kemudian cuci selama 30 menit dengan campuran metanol P-air (1:1) yang telah disaring dan diawaudarakan]. 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 aminosalisilat,  $C_7H_7NO_3$ , 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 perbandingan respons puncak asam aminosalisilat dan asetaminofen dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Asam Aminosalisilat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar asam aminosalisilat 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 30°.

### Tambahan monografi

#### TABLET ASAM AMINOSALISILAT

##### Aminosalicylic Acid Tablets

Tablet Asam Aminosalisilat mengandung asam aminosalisilat,  $C_7H_7NO_3$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Asam Aminosalisilat BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih dari 30°. *m-Aminofenol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin.

#### Identifikasi

**Zat uji** Larutkan sejumlah serbuk tablet setara dengan 2 g asam aminosalisilat dalam 50 ml campuran aseton *P*-kloroform *P* (1:2), saring. Uapkan filtrat dengan udara hangat hingga kering.

A. Timbang lebih kurang 1 g *Zat uji*, masukkan ke dalam labu beralas bulat kecil dan tambahkan 10 ml *anhidrat asetat P*. Panaskan labu di atas tangas uap selama 30 menit, tambahkan 40 ml air, campur, saring, dinginkan dan biarkan hingga terbentuk hablur derivat diasetil. Cuci hablur pada penyaring dengan air dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; jarak lebur derivat diasetil antara 191° dan 197°.

B. Kocok 100 mg *Zat uji* dengan 10 ml air, saring. Pada 5 ml filtrat tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*; terjadi warna ungu.

#### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 900 ml *Dapar fosfat pH 7,5*

*Alat tipe 1*: 100 rpm

*Waktu*: 45 menit

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah  $C_7H_7NO_3$  yang terlarut seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

**Toleransi** Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_7H_7NO_3$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan <911>** Memenuhi syarat.

**m-Aminofenol** Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Fase gerak** Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar*.

**Larutan baku internal** Buat larutan sulfanilamid dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 5 µg per ml.

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah *m-Aminofenol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml.

**Larutan baku** Buat campuran *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku internal*, dan *Fase gerak* (1:1:8) dalam labu tentukur aktinik rendah.

**Larutan uji** Buat *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali menggunakan 10,0 ml sulfanilamid sebagai *Larutan baku internal*.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 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*: resolusi, *R*, antara puncak m-aminofenol dan sulfanilamid tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 7%. Waktu retensi relatif sulfanilamid dan m-aminofenol masing-masing adalah lebih kurang 0,66 dan 1,0.

**Prosedur** [Catatan Setelah digunakan, cuci kolom selama 30 menit dengan campuran metanol *P*-air-asam fosfat *P* (77:23:0,6) yang telah disaring dan diawaudarakan, kemudian cuci selama 30 menit dengan campuran metanol *P*-air (50:50) yang telah disaring dan diawaudarakan]. 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 m-aminofenol dalam tablet dengan rumus :

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

*R<sub>U</sub>* dan *R<sub>S</sub>* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara m-aminofenol dan sulfanilamid dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C<sub>S</sub>* adalah kadar *m-Aminofenol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan *C<sub>U</sub>* adalah kadar asam aminosalisilat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket seperti yang dibuat pada *Penetapan kadar*.

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

**Larutan A** Timbang saksama sejumlah *tetrabutylamonium hidroksida P*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12,7 mg per ml.

**Fase gerak** Buat campuran *Larutan A*- *natrium fosfat dibasa 0,05 M*-*natrium fosfat monobasa 0,05 M* (150:425:425). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Larutan baku internal** Buat larutan asetaminofen dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 5 mg per ml.

**Larutan baku** Timbang saksama lebih kurang 12,5 mg *Asam Aminosalisilat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 25-ml, tambahkan 15 ml *Fase gerak*, goyang untuk melarutkan. Tambahkan 2,5 ml *Larutan baku internal*, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per ml asam aminosalisilat.

**Larutan uji persediaan** Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam aminosalisilat. Masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml. Tambahkan 50 ml *Fase gerak* dan kocok selama 5 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring.

**Larutan uji** Pipet 10 ml filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml yang berisi 10,0 ml *Larutan baku internal*, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 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 asam aminosalisilat dan asetaminofen tidak kurang dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang dari perbandingan respons puncak asam aminosalisilat dan asetaminofen tidak lebih dari 1,0%. Waktu retensi relatif asetaminofen dan asam aminosalisilat berturut-turut adalah 0,83 dan 1,0.

**Prosedur** [Catatan Setelah digunakan, cuci kolom selama 30 menit dengan campuran metanol *P*-air-asam fosfat *P* (77:23:0,6) yang telah disaring dan diawaudarakan, kemudian cuci selama 30 menit dengan campuran metanol *P*-air (50:50) yang telah disaring dan diawaudarakan]. 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 aminosalisilat,  $C_7H_7NO_3$ , dalam 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 perbandingan respons puncak antara asam aminosalisilat dan asetaminofen dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Asam Aminosalisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar asam aminosalisilat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu tidak lebih dari 30°.

### Tambahan monografi

#### SALEP ASAM SALISILAT Salicylic Acid Ointment

Salep Asam Salisilat mengandung asam salisilat,  $C_7H_6O_3$ , dalam dasar salep yang dapat dicuci dengan air, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

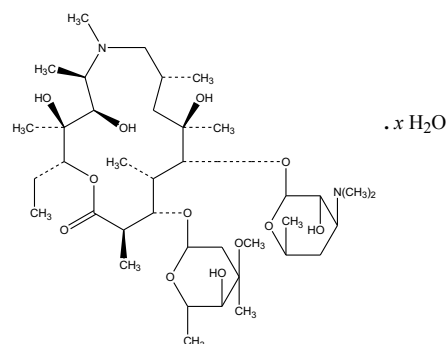
**Baku pembeding** *Asam Salisilat BPFI*. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi** Kocok 1 g salep dengan 10 ml air, saring, tambahkan larutan *besi(III) klorida LP*: terjadi warna ungu kemerahan yang tidak hilang dengan penambahan asam asetat 6 *M*. Tambahkan asam klorida 2 *N*: warna larutan hilang dan terbentuk endapan hablur putih.

**Penetapan kadar** Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 250 mg asam salisilat, larutkan dalam campuran 20 ml *etanol P* yang telah dinetralkan dengan *merah fenol LP* dan 20 ml *eter P*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, menggunakan larutan *merah fenol LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N*  
setara dengan 13,81 mg  $C_7H_6O_3$

### 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 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.

### Tambahkan persyaratan

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

### Perubahan

**Baku pembanding** Azitromisin BPFI; dalam bentuk dihidrat, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat di lemari pembeku [Peringatan Jika terhirup dapat menyebabkan alergi atau gejala asma atau kesulitan bernapas.] Azitromisin A BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Identitas Azitromisin BPFI; Senyawa Sejenis F Azitromisin BPFI; N-Demetilazitromisin BPFI; Desosaminilazitromisin BPFI.

### 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 dalam jumlah yang sama secara terpisah dalam metanol P, 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 optik** <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 posisi ekstingsi dan "birefringence".

**pH** <1071> Antara 9,0 dan 11,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2 mg per ml dalam campuran metanol P-air (1:1) yang diambil dari larutan zat 4 mg per ml dalam metanol P.

### 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 yang telah dikalibrasi menggunakan lebih kurang 10 mg zat yang ditimbang saksama. Panaskan hingga 150° dengan kenaikan suhu 10° per menit dengan aliran yang konstan 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 diarsikan, basahkan dengan 2 ml asam nitrat P dan 5 tetes asam sulfat P.

**Logam berat** <371> Metode III Tidak lebih dari 25 bpj.

### Perubahan

**Cemaran organik** [Catatan Lakukan Uji 2 jika terdapat cemaran senyawa sejenis F azitromisin]. [Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm].

#### UJI 1

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

**Fase gerak** Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

**Larutan A** Buat larutan kalium fosfat monobasa P 2,7 mg per ml, atur pH hingga 7,5 ± 0,1 dengan penambahan kalium hidroksida 10 N.

**Pengencer** Buat campuran Larutan A - asetonitril P (3:1).

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah Desosaminilazitromisin BPFI, N-Demetilazitromisin BPFI dan Azitromisin BPFI, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 45 µg per ml, 105 µg per ml dan 160 µg per ml.

**Larutan baku** Pipet sejumlah volume Larutan baku persediaan, encerkan dengan Pengencer hingga kadar Desosaminilazitromisin BPFI 0,9 µg per ml; Demetilazitromisin BPFI 2,1 µg per ml dan Azitromisin BPFI 3,2 µg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama lebih kurang 33 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml asetonitril P, sonikasi lebih kurang 20 detik untuk melarutkan. Encerkan dengan Pengencer sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam].



*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia amperometrik dengan elektroda ganda karbon seperti kaca dengan cara elektroda satu yang diatur pada  $+0,70 \pm 0,05$  V dan elektroda dua yang diatur pada  $+0,85 \pm 0,05$  V dengan arus latar belakang optimal  $95 \pm 25$  nanoamper. [Catatan Pada umumnya, pertahankan elektroda satu pada 0,12 V lebih rendah dari elektroda dua dan pertahankan elektroda pada suhu tetap lebih kurang 26 °C]. Kolom pelindung berukuran 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi L29 dengan ukuran partikel 5 µm dan kolom analitik berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L29 dengan ukuran partikel 5 µm atau L49 dengan ukuran partikel 3 µm tanpa kolom pelindung. Laju alir lebih kurang 0,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom untuk puncak azitromisin tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan masing-masing puncak komponen tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif untuk masing-masing komponen pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama 3,3 kali waktu retensi puncak azitromisin dari Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase desosaminilazitromisin dan N-demetilazitromisin dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis 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 dan  $F$  adalah faktor konversi (0,001 mg per µg). Hitung persentase senyawa sejenis lain dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis 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 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 (menit)	Batas (%)
Desosaminilazitromisin	0,38	0,3
N-demetilazitromisin	0,54	0,7
Total cemaran	-	3,0

#### UJI 2

[Catatan Lakukan Uji 2 jika terdapat cemaran senyawa sejenis F azitromisin].

*Larutan A* Buat larutan natrium fosfat dibasa anhidrat P 1,8 mg per ml, atur pH hingga 8,9 dengan penambahan asam fosfat P 10 %, saring dan awaudarakan.

*Larutan B* Buat campuran asetonitril P- metanol P (3:1), saring dan awaudarakan.

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

*Larutan C* Buat larutan amonium fosfat monobasa P 1,73 mg per ml, atur pH hingga  $10,0 \pm 0,05$  dengan penambahan amonium hidroksida P.

*Larutan D* Buat campuran metanol P - asetonitril P - Larutan C (7:6:7).

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama secara terpisah sejumlah Senyawa Sejenis F Azitromisin BPFI dan Desoaminilazitromisin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Larutan D hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,0165 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. [Catatan Abaikan puncak yang tereleasi sebelum azitromisin 3'-N-oksida dan sesudah 3-Deoksiazitromisin (Azitromisin B). Abaikan puncak dengan respons puncak kurang dari 0,1 kali respons puncak azitromisin dalam *Larutan baku* (0,1%).] Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left( \frac{r_i}{r_s} \right) \left( \frac{C_s}{C_u} \right) \times P \times F_1 \times \frac{100}{F_2}$$

$r_i$  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*;  $P$  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-Dimetil-3'-N-formilazitromisin	0,37	1,7	0,5
3'-N,N-Dimetilazitromisin(aminoazitromisin)	0,43	1,0	0,5
Senyawa sejenis F azitromisin	0,51	3,8	0,5
Desosaminilazitromisin	0,54	1,0	0,3
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
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)sulfonil]-azitromisin	1,26	1,0	0,5
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B)	1,31	1,0	1,0

Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	3,0

### 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 dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah Azitromisin BPFI, 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* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P hingga kadar lebih kurang 0,165 mg per ml. [Catatan Jika perlu, lakukan sonikasi.]

*Larutan uji* Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3,3 µg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem persediaan* Timbang saksama sejumlah Azaeritromisin A BPFI, larutkan dan encerkan dengan campuran asetonitril P-*Fase gerak* (1:9) hingga kadar lebih kurang 0,16 mg per ml. [Catatan Larutkan dalam asetonitril P sejumlah 10% volume labu, kemudian goyang dan sonikasi sampai larut, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda].

*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 amfeterometer dengan elektroda ganda karbon seperti kaca dengan cara elektroda satu yang diatur pada  $+0,70 \pm 0,05$  V dan elektroda dua yang diatur pada  $+0,82 \pm 0,05$  V dengan arus latar belakang optimal  $85 \pm 15$  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 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*: waktu retensi relatif pada kolom L29 berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0

untuk azaeritromisin A dan azitromisin. Pada kolom  $L_{49}$  lebih kurang 0,8 dan 1,0; dan resolusi,  $R$ , antara puncak azaeritromisin A dan puncak azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak azitromisin 0,9-1,5; 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  $\mu$ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam  $\mu$ g azitromisin,  $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$  dalam tiap mg zat dengan rumus:

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

$r_U$  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* dan  $P$  adalah potensi *Azitromisin BPFI* dalam  $\mu$ g 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,  $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ . Jika uji disolusi lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

#### Tambahan monografi

##### INJEKSI SUSPENSI BENZATIN BENZILPENISILIN

##### Injeksi Suspensi Benzatin Penisilin G Penicillin G Benzathine Injectable Suspension

Injeksi Suspensi Benzatin Benzilpenisilin adalah suspensi steril benzatin benzilpenisilin dalam *Air untuk injeksi* dengan satu atau lebih bahan pendapar, pendispersi, pengawet dan pensuspensi yang sesuai. Mengandung penisilin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku Pembanding** *Benzatin Benzilpenisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin [*Peringatan Jika terhirup dapat menyebabkan alergi atau gejala asma atau kesulitan*

*bernapas*]. *Kalium Benzilpenisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. [*Peringatan Jika terhirup dapat menyebabkan alergi atau gejala asma atau kesulitan bernapas*]. *Endotoksin BPFI*; [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

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

*Fase gerak* Campuran metanol *P*-asetonitril *P*-amonium hidroksida *P* (70:30:3).

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Benzatin Benzilpenisilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

*Larutan uji* Encerkan sejumlah zat dengan metanol *P* hingga diperoleh larutan dengan kadar 3000 unit benzilpenisilin per ml.

*Penampak bercak* Larutkan 20 g asam tartrat *P* dan 1,7 g bismut subnitrat *P* dalam 80 ml air. Tambahkan 2,5 ml larutan ini, 2,5 ml larutan kalium iodida *P* (4 dalam 10) dan 10 g asam tartrat *P* ke dalam 50 ml air.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 20  $\mu$ l *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*; harga  $R_f$  dari bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,01 unit Endotoksin FI per 100 unit benzatin benzilpenisilin.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan seperti tertera pada *Inokulasi langsung media kultur* dalam *Uji sterilitas sediaan*, kecuali gunakan *Media cair tioglikolat* dan *Soybean-casein digest medium* yang mengandung larutan *polisorbat 80 P* (1 dalam 200) dan penisilinase steril yang cukup untuk menginaktivasi benzilpenisilin pada setiap labu. Goyang labu setiap hari satu kali.

**pH** <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

**Syarat lain** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

#### Penetapan kadar

*Larutan baku* Lakukan penetapan dengan cara seperti tertera pada *Penetapan kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>, menggunakan *Kalium Benzilpenisilin BPFI*.

**Larutan uji** Dengan bantuan jarum hipodermik dan siring, ambil saksama sejumlah suspensi injeksi setara dengan lebih kurang 300.000 unit benzilpenisilin. Encerkan secara kuantitatif dengan *natrium hidroksida LP* hingga diperoleh kadar lebih kurang 2000 unit benzilpenisilin per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 125 ml.

**Larutan blanko** Dengan bantuan jarum hipodermik dan siring, ambil saksama sejumlah suspensi injeksi setara dengan lebih kurang 300.000 unit benzilpenisilin. Encerkan secara kuantitatif dengan *Dapar No 1* hingga diperoleh kadar lebih kurang 2000 unit benzilpenisilin per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 125 ml.

**Prosedur** Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan Kadar Antibiotik Secara Iodometri <521>*, kecuali pada pelaksanaan *Inaktivasi dan titrasi* hilangkan penambahan natrium hidroksida 0,1 N pada *Larutan uji*, dan pada saat melakukan *Penetapan blanko* gunakan *Larutan blanko* sebagai pengganti *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam unit per ml benzilpenisilin dalam suspensi untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{2D}\right)(F)(B-I)$$

*L* adalah unit per ml benzilpenisilin seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar benzilpenisilin dalam unit per ml *Larutan uji*; *F* adalah faktor pengenceran; *B* adalah volume dalam ml *natrium tiosulfat 0,01 N* yang digunakan dalam penetapan blanko dan *I* adalah volume dalam ml *natrium tiosulfat 0,01 N* yang digunakan dalam *Inaktivasi dan titrasi*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah dosis tunggal atau wadah dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II, dalam lemari pendingin.

### Tambahan monografi

#### TABLET BESI(II) FUMARAT DAN ASAM FOLAT

#### Ferrous Fumarate and Folic Acid Tablets

Tablet Besi(II) Fumarat dan Asam Folat mengandung besi(II) fumarat,  $C_4H_2FeO_4$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0%; dan mengandung asam folat,  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah dan lindungi larutan terhadap cahaya.] [Catatan 304 mg besi(II) fumarat setara dengan 100 mg  $Fe^{2+}$ .]

**Baku pembanding** *Asam Fumarat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Asam Folat*

*BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Lakukan penetapan kadar air pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

### Identifikasi

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

B. Pada serbuk tablet yang mengandung setara dengan 0,77 g besi(II) fumarat, tambahkan 25 ml campuran *asam klorida P* - air (1:1), kemudian panaskan di atas penangas air selama 15 menit, dinginkan dan saring. Pisahkan residu untuk uji *Identifikasi C*: filtrat menunjukkan reaksi *Besi* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

C. Cuci residu yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan campuran *asam klorida 2N* - air (1:9) keringkan pada suhu 105°. Suspensikan 0,1 g residu dalam 2 ml *natrium karbonat LP* dan tambahkan *kalsium permanganat LP* tetes demi tetes: warna permanganat akan hilang dan terbentuk larutan kecokelatan.

**Ion besi(III)** Tidak lebih dari 5% dalam besi(II) fumarat; lakukan penetapan sebagai berikut: timbang sejumlah serbuk tablet yang digunakan untuk penetapan kadar setara dengan lebih kurang 1,5 g besi(II) fumarat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 250 ml. Tambahkan 100 ml air dan 10 ml *asam klorida P*. Panaskan dengan cepat hingga mendidih. Didihkan selama 15 detik, kemudian segera dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 3 g *kalium iodida P*, tutup labu, diamkan di tempat gelap selama 15 menit. Titrasi iodium yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan indikator 3 ml *kanji LP*. Lakukan penetapan blanko. Perbedaan volume titran yang digunakan untuk titrasi zat dan titrasi blanko tidak lebih dari 13,4 ml *natrium tiosulfat 0,1 N*.

**Keseragaman sediaan <911>** Memenuhi syarat *Prosedur keseragaman kandungan asam folat*.

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

**Larutan A** Buat campuran *metanol P* - *kalium fosfat dibasa P* 0,57% (135:800).

**Fase gerak** Buat 800 ml larutan mengandung *natrium perklorat P* 0,938% dan *kalium fosfat dibasa P* 0,075% dalam air. Tambahkan 135 ml *metanol P*. Atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *kalium hidroksida 0,1 N*. Encerkan dengan air hingga 1 liter. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Asam Folat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar asam folat 0,07 mg per ml.

**Larutan uji** Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 40 ml *Larutan A*, kocok

selama 15 menit. Encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45  $\mu\text{m}$ .

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom berukuran 4,6 mm  $\times$  25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5  $\mu\text{m}$ . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20  $\mu\text{l}$ ) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg kadar asam folat,  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_6$ , per tablet.

**Penetapan kadar besi(II) fumarat** Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 300 mg besi(II) fumarat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai. Larutkan dengan 7,5 ml *asam sulfat 1 M* dengan sedikit pemanasan. Biarkan dingin hingga suhu ruang. Tambahkan 25 ml air dan indikator *feroin sulfat LP* ke dalam labu. Segera titrasi dengan *serium(IV) amonium sulfat 0,1 M*. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml amonium serium(IV) sulfat 0,1 M setara dengan 16,99 mg  $\text{C}_4\text{H}_2\text{FeO}_4$*

#### Penetapan kadar asam folat

*Tablet mengandung kurang dari 2 mg asam folat dan atau kurang dari 2%.*

Gunakan rata-rata dari 10 hasil pengukuran uji *Keseragaman kandungan*.

*Tablet mengandung 2 mg atau lebih asam folat; dan atau 2% atau lebih.*

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

**Larutan A** Buat campuran *metanol P - kalium fosfat dibasa P* 0,57% (135:800).

**Fase gerak** Buat 800 ml larutan mengandung *natrium perklorat P* 0,938% dan *kalium fosfat dibasa P* 0,075% dalam air. Tambahkan 135 ml *metanol P*. Atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *kalium hidroksida 0,1 N*. Encerkan dengan air hingga 1 liter. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Asam Folat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,07 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 0,35 mg asam folat. Masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 40 ml *Larutan A*. Sonikasi selama 5 menit. Kocok kembali selama 15 menit. Encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45  $\mu\text{m}$ .

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom berukuran 4,6 mm  $\times$  25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5  $\mu\text{m}$ . Pertahankan suhu pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20  $\mu\text{l}$ ) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase asam folat,  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_6$ , dalam tablet.

**Wadah dan penyimpanan** Terlindung cahaya.

#### Tambahan monografi

##### TABLET BESI(II) GLUKONAT

##### Ferrous Gluconate Tablets

Tablet Besi(II) Glukonat mengandung besi(II) glukonat dihidrat,  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{FeO}_{14} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Kalium Glukonat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

#### Identifikasi

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

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

**Fase gerak** Buat campuran *etanol P-etil asetat P-amonium hidroksida P-air* (50:10:10:30).

**Penampak bercak** Timbang 2,5 g *amonium molibdat P*, larutkan ke dalam 50 ml *asam sulfat 2 N* dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 1,0 g *serium(IV) sulfat P*, kocok sampai larut, encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Kalium Glukonat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar besi(II) glukonat lebih kurang 10 mg per ml besi(II) glukonat dihidrat, saring, gunakan filtrat.

**Prosedur** Totolkan secara terpisah masing-masing 5  $\mu\text{l}$  *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada suhu 110° selama 20 menit. Biarkan dingin dan semprot dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 10 menit. Harga  $R_f$ , warna, dan ukuran bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Pipet sejumlah *Larutan uji* yang diperoleh pada uji *Identifikasi A*, encerkan hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml besi(II) glukonat dihidrat. Tambahkan kalium besi(III) sianida LP; terbentuk endapan biru tua.

#### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 900 ml cairan lambung buatan LP

*Alat tipe 2*: 150 rpm

*Waktu*: 80 menit

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_{12}H_{22}FeO_{14} \cdot 2H_2O$  yang terlarut dengan cara *Spektrofotometri Serapan Atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

*Larutan baku* Gunakan larutan besi yang telah diketahui kadar besi dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar mendekati kadar *Larutan uji*.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

*Prosedur* Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 248,3 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi lampu "hollow" katoda besi dan nyala udara-asetilena P, gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Tentukan kadar besi dalam *Larutan uji* dengan membandingkan terhadap *Larutan baku*. Hitung persentase besi(II) glukonat dihidrat,  $C_{12}H_{22}FeO_{14} \cdot 2H_2O$  yang terlarut, dengan rumus:

$$\left( \frac{M_r}{A_r} \right) \times \left( C \times D \times \frac{V}{L} \right) \times 100$$

$M_r$  adalah bobot molekul besi(II) glukonat dihidrat, 482,17;  $A_r$  adalah bobot atom besi (Fe), 55,85;  $C$  adalah kadar besi dalam mg per ml *Larutan uji*;  $D$  adalah faktor pengenceran *Larutan uji*;  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 900 ml;  $L$  adalah kadar besi(II) glukonat yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

*Toleransi* Dalam waktu 80 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $C_{12}H_{22}FeO_{14} \cdot 2H_2O$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

**Penetapan kadar** Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1,5 g besi(II) glukonat dihidrat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 300 ml. Larutkan dalam campuran 75 ml air dan 15 ml asam sulfat 2 N. Tambahkan 250 mg serbuk zink, tutup labu dengan sumbat yang dilengkapi dengan katup Bunsen, biarkan pada suhu ruang selama 20 menit atau sampai larutan menjadi tidak berwarna. Saring larutan melalui krus penyaring berisi lapisan tipis serbuk zink, cuci krus dengan 10 ml asam sulfat 2 N kemudian dengan 10 ml air [Catatan Lakukan penyiapan dan penyaringan dengan krus dalam lemari asam

berventilasi baik]. Tambahkan indikator ortofenantrolin LP, segera titrasi filtrat dalam labu penghisap dengan serum(IV) sulfat 0,1 N LV sampai terjadi perubahan warna. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase besi(II) glukonat dihidrat,  $C_{12}H_{22}FeO_{14} \cdot 2H_2O$ , dalam tablet dengan rumus:

$$\left( \frac{(V_S - V_B) \times N \times F}{W} \right) \times 100$$

$V_S$  adalah volume titran dalam ml yang digunakan untuk titrasi zat uji;  $V_B$  adalah volume titran dalam ml yang digunakan untuk titrasi blangko;  $N$  adalah normalitas titran dalam mEq per ml;  $F$  adalah faktor ekuivalen (482,2 mg per mEq) dan  $W$  adalah bobot dalam mg besi(II) glukonat dihidrat berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

**Penandaan** Pada etiket dicantumkan kadar besi(II) glukonat dihidrat ( $C_{12}H_{22}FeO_{14} \cdot 2H_2O$ ) dan kadar logam besi.

#### Tambahan monografi

##### LARUTAN ORAL BESI(II) SULFAT Ferrous Sulfate Oral Solution

Larutan Oral Besi(II) Sulfat mengandung besi(II) sulfat heptahidrat,  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$  tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 106,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Identifikasi** Menunjukkan reaksi Besi, Garam Besi(II) dan Sulfat seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

**pH** <1071> Antara 1,4 dan 5,3.

**Penetapan kadar** Pipet sejumlah larutan oral setara dengan 625 mg besi(II) sulfat heptahidrat. Masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 25 ml asam sulfat 2 N dan 75 ml air bebas karbon dioksida P, kocok baik. Tambahkan indikator ortofenantrolin LP, segera titrasi dengan serum(IV) sulfat 0,1 N LV sampai terjadi perubahan warna. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase besi(II) sulfat heptahidrat,  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ , dalam larutan oral dengan rumus:

$$\left( \frac{(V_S - V_B) \times N \times F}{W} \right) \times 100$$

$V_S$  adalah volume titran dalam ml yang digunakan untuk titrasi zat uji;  $V_B$  adalah volume titran dalam ml yang digunakan untuk titrasi blangko;  $N$  adalah normalitas

titran sebenarnya dalam mEq per ml;  $F$  adalah faktor ekuivalen (278,0 mg per mEq) dan  $W$  adalah bobot zat dalam mg, besi(II) sulfat heptahidrat berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Penandaan** Pada etiket dicantumkan kadar besi(II) sulfat heptahidrat ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) dan kadar logam besi.

### Tambahan monografi

#### TABLET BESI(II) SULFAT Ferrous Sulfate Tablets

Tablet Besi(II) Sulfat mengandung besi(II) sulfat heptahidrat,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Sejumlah besi(II) sulfat kering dapat digunakan sebagai pengganti  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  dalam pembuatan Tablet Besi(II) Sulfat].

**Identifikasi** Timbang sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air yang telah diasamkan dengan sedikit asam klorida  $P$  hingga diperoleh kadar setara dengan 10 mg per ml besi(II) sulfat heptahidrat: menunjukkan reaksi Besi, Garam Besi(II) dan Sulfat seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

#### Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1  $N$

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  yang terlarut dengan cara Spektrofotometri Serapan Atom seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>.

**Larutan baku** Gunakan larutan besi yang telah diketahui kadar besi dan encerkan dengan Media disolusi hingga kadar besi tertentu.

**Larutan uji** Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan Media disolusi.

**Prosedur** Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada panjang gelombang 248,3 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow" katoda besi, gunakan Media disolusi sebagai blangko. Tentukan kadar besi dalam Larutan uji dengan membandingkan terhadap Larutan baku. Hitung persentase besi(II) sulfat heptahidrat,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  yang terlarut, dengan rumus:

$$\left( \frac{M_r}{A_r} \right) \times \left( C \times D \times \frac{V}{L} \right) \times 100$$

$M_r$  adalah bobot molekul besi(II) sulfat heptahidrat, 278,02;  $A_r$  adalah bobot atom besi (Fe), 55,85;  $C$  adalah kadar besi dalam mg per ml Larutan uji;  $D$  adalah faktor pengenceran Larutan uji;  $V$  adalah volume Media disolusi, 900 ml;  $L$  adalah kadar besi(II) sulfat heptahidrat yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

**Toleransi** Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

**Penetapan kadar** Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 500 mg besi(II) sulfat heptahidrat, larutkan dalam campuran 20 ml asam sulfat 2  $N$  dan 80 ml air bebas karbon dioksida  $P$ . Saring segera dengan cepat menggunakan penyaring hisap, bilas wadah dan penyaring dengan sedikit campuran asam sulfat 2  $N$  - air bebas karbon dioksida  $P$  (1:4). Tambahkan indikator ortofenantrolin  $LP$ , segera titrasi dengan serum(IV) sulfat 0,1  $N$  LV sampai terjadi perubahan warna. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase besi(II) sulfat heptahidrat,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , dalam tablet dengan rumus:

$$\left( \frac{(V_S - V_B) \times N \times F}{W} \right) \times 100$$

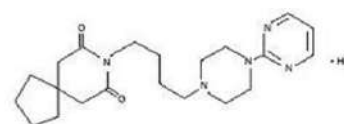
$V_S$  adalah volume titran dalam ml yang digunakan untuk titrasi zat;  $V_B$  adalah volume titran dalam ml yang digunakan untuk titrasi blangko;  $N$  adalah normalitas titran sebenarnya dalam mEq per ml;  $F$  adalah faktor ekuivalen (278,0 mg per mEq) dan  $W$  adalah bobot zat dalam mg besi(II) sulfat heptahidrat berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

**Penandaan** Pada etiket dicantumkan kadar besi(II) sulfat heptahidrat ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) dan kadar logam besi.

## BUSPIRON HIDROKLORIDA

### Buspirone Hydrochloride



*N*-[4-[4-(2-Pirimidinil)-1-piperazinil]butil]-1,1-siklopentanadiasetamida monohidroklorida [33386-08-2; 36505-84-7]

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

BM 421,96

Buspiron Hidroklorida mengandung  $C_{21}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$  tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,5%.

**Pemerian** Serbuk hablur berwarna putih.

**Kelarutan** Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam metanol dan dalam metilen klorida; agak mudah larut dalam etanol dan dalam asetonitril; sangat sukar larut dalam etil asetat; praktis tidak larut dalam heksana.

**Baku pembanding** *Buspiron Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Setelah dibuka simpan dalam desikator. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

#### Identifikasi

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

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

#### Tambahkan persyaratan

C. Memenuhi syarat *Klorida* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam air.

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,5%.

#### Perubahan

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

#### Hilangkan persyaratan

**Kandungan klorida** Antara 8,0% dan 8,8%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 20 ml air, tambahkan 3 ml *asam nitrat P* dan 20,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV*, dididihkan perlahan selama lebih kurang 5 menit. Saring dan bilas labu dengan air beberapa kali hingga volume air pembilas lebih kurang 80 ml, bagi dalam jumlah kecil dan saring masing-masing bagian. Tambahkan 2 ml *besi(III) amonium sulfat P 8%*, sambil diaduk cepat. Titrasi kelebihan perak nitrat dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*, sambil dikocok kuat, hingga warna coklat-merah pucat. Lakukan penetapan blangko dengan cara *Titration residual* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>. 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* Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 1,36 mg per ml, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida P 10%* dan saring.

*Fase gerak* Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (3:2), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku internal persediaan* Buat larutan propilparaben dalam *metanol P* dengan kadar 2,5 mg per ml.

*Larutan baku internal* Pipet sejumlah *Larutan baku internal persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per ml.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Buspiron hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 25 ml *asam klorida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan baku* Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan uji persediaan* Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml *asam klorida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan uji* Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air hingga kadar buspiron hidroklorida 0,1 mg per ml dan propil paraben 0,025 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 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*: resolusi, *R*, antara buspiron hidroklorida dan baku internal tidak kurang dari 4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang 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. Waktu retensi relatif propilparaben dan buspiron hidroklorida berturut-turut 0,55 dan 1,0. Hitung persentase buspiron hidroklorida,  $C_{21}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$ , 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 perbandingan respons puncak antara buspiron hidroklorida dan propilparaben dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Buspiron Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan*



*baku* dan  $C_U$  adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat, dan pada suhu ruang terkendali.

## DAKTINOMISIN UNTUK INJEKSI

### Dactinomycin for Injection

Daktinomisin untuk Injeksi adalah campuran steril dari daktinomisin dan manitol. Mengandung daktinomisin,  $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$  tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Perhatian Cegah terhirupnya partikel Daktinomisin dan kontak dengan kulit.]

#### Perubahan

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

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

#### Perubahan

##### Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat lebih kurang 25 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan baku pembanding *Daktinomisin BPFI* dengan kadar yang sama. Perbandingan serapan pada 240 nm dan serapan 445 nm adalah antara 1,30 dan 1,50.

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

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 100,0 unit Endotoksin FI per mg daktinomisin.

#### Perubahan

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan Membran dalam Uji Sterilitas Sediaan* menggunakan sediaan uji yang dibuat sebagai berikut: konstitusi secara aseptis masing-masing wadah dengan menyuntikkan *Air untuk Injeksi* melalui penutup. Sebelum disaring, kumpulkan isi semua wadah secara aseptis dengan penambahan 200 ml *Cairan A*.

**pH** <1071> Antara 5,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket.

#### Perubahan

**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.

**Syarat lain** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

#### Perubahan

**Penetapan kadar** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan *Larutan baku* dan *Larutan uji* yang dibuat segar, terlindung dari cahaya.]

**Fase gerak** Campuran *asetonitril P* - air (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Daktinomisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

**Larutan uji** Tambahkan sejumlah volume *Fase gerak* ke dalam satu wadah *Daktinomisin untuk Injeksi* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml, bila perlu saring untuk memperoleh larutan jernih.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. Waktu retensi daktinomisin lebih kurang 6 menit.

**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 daktinomisin,  $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ , dalam serbuk untuk injeksi 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 *Daktinomisin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar zat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

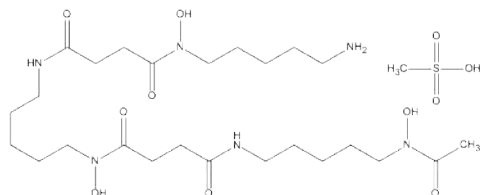
**Wadah dan penyimpanan** Dalam *Wadah untuk padatan steril* tidak tembus cahaya seperti tertera pada *Injeksi*.

**Tambahkan persyaratan**

**Penandaan** Pada etiket tertera “lindungi dari cahaya”.

## DEFEROKSAMIN MESILAT

### Deferoxamine Mesylate



Garam monometanasulfonat dari Asam N-[5-[3-[(5-Aminopentil)hidroksikarbamoil]propionamido]-pentil]-3-[[5-(N-hidroksiasetamido)pentil]karbamoil]propionohidroksamat [138-14-7]

$C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$

BM 656,79

**Perubahan**

Deferoksamin Mesilat mengandung  $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$ , tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 102,0% dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk, putih atau hampir putih.

**Kelarutan** Mudah larut dalam air; sukar larut dalam metanol.

**Perubahan**

**Baku pembeding** Deferoksamin Mesilat 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, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

**Perubahan****Identifikasi**

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

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

**Tambahkan persyaratan:**

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,33 unit Endotoksin FI per mg deferoksamin mesilat, jika pada etiket tertera deferoksamin mesilat steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

**Tambahkan persyaratan:**

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat, jika pada etiket tertera deferoksamin mesilat steril.

**pH** <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

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

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

**Perubahan**

**Klorida dan Sulfat** <361> Klorida, tidak lebih dari 0,012%. Lakukan penetapan menggunakan 1,2 g zat; tidak lebih keruh dari 0,20 ml asam klorida 0,020 N.

**Perubahan**

**Klorida dan Sulfat** <361> Sulfat, tidak lebih dari 0,04%. Lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat; tidak lebih keruh dari 0,20 ml asam sulfat 0,020 N.

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

**Hilangkan persyaratan:**

**Syarat lain** Jika pada etiket tertera deferoksamin mesilat steril, memenuhi syarat Uji sterilitas <71>, Penandaan dalam Injeksi dan Endotoksin bakteri <201> seperti tertera pada Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi. Jika pada etiket tertera deferoksamin mesilat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat Uji Endotoksin Bakteri <201> seperti tertera pada Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi.

**Tambahkan persyaratan:**

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku persediaan Gunakan Larutan baku seperti tertera pada Penetapan kadar. [Catatan Deferoksamin Mesilat BPFI mengandung cemaran A sebagai komponen minor.]

Larutan baku Pipet sejumlah Larutan baku persediaan, encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,01 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: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku persediaan, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Resolusi, R, antara puncak cemaran A dan puncak Deferoksamin tidak kurang 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 masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak utama dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Deferoksamin Mesilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

**Tabel**

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Cemaran A	0,85-0,87	3,0
Deferoksamin	1,0	-
Masing-masing cemaran lain	-	1,0
Total cemaran tereluasi sebelum deferoksamin	-	5,0
Total cemaran tereluasi setelah deferoksamin	-	E2,0

### Perubahan

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

**Larutan A** Buat larutan *amonium fosfat dibasa P* 1,32 mg per ml, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarkan.

**Larutan B** Buat campuran *asetonitril P* - *Larutan A* (1:1), saring dan awaudarkan.

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

**Pengencer** Buat campuran *asetonitril P*-air (6:94).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Deferoksamin Mesilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 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** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 7,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 32°, “*autosampler*” pada 5°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	88	12
20	80	20
35	57,5	42,5
35,1	88	12
40	88	12

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 deferoksamin mesilat,  $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$ , 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 utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Deferoksamin Mesilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; dan  $C_u$  adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*.

### Perubahan

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

**Penandaan** Jika deferoksamin mesilat digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses pembuatan sediaan injeksi.

### Tambahan monografi

#### GEL DEKSAMETASON

##### Dexamethasone Gel

Gel Deksametason mengandung deksametason,  $C_{22}H_{29}FO_5$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Deksametason BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

**Fase gerak** Campuran *kloroform P* – *dietilamin P* (2:1).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Larutan uji* Uapkan 25 ml *Larutan uji* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* di atas tangas air sampai kering, larutkan residu dalam 0,5 ml kloroform P.

*Penampak bercak* Larutan asam sulfat encer P (1 dalam 2).

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng diatas titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet. Semprot hati-hati dengan *Penampak bercak* dan panaskan: harga  $R_f$  *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

**Isi minimum** <861> Memenuhi syarat.

### Penetapan kadar

*Fase gerak* Encerkan 100 ml metilen klorida P dengan isooktana P hingga volume 1000 ml.

*Kolom kromatografi* Masukkan sejumlah wol kaca di batas penyempitan tabung kromatografi 1,5 cm x 30 cm yang dilengkapi keran politef. Isi tabung dengan *Fase gerak* hingga lebih kurang setengah tabung. Campurkan 8 g tanah silika untuk kromatografi P dengan 8 ml campuran metanol P - air (1:1). Masukkan campuran sedikit demi sedikit ke dalam kolom, tambahkan *Fase gerak* setiap memasukkan campuran untuk memadatkan kolom. Keluarkan *Fase gerak* hingga tersisa lebih kurang 1 cm di atas fase diam. Buat kolom kromatografi kedua dengan cara yang sama untuk pengujian blangko.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah Deksametason BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan etanol P hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 0,5 mg deksametason, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 1 g tanah silika untuk kromatografi P, campur. Pindahkan campuran ke dalam kolom, bilas gelas piala dengan sejumlah kecil volume *Fase gerak*, masukkan ke dalam kolom. Atur laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Buang eluat, eluasi kolom sebanyak 4 kali masing-masing dengan 25 ml *Fase gerak*, buang eluat. Bilas gelas piala dua kali masing-masing dengan 25 ml metilen klorida P, masukkan ke dalam kolom, kumpulkan eluat pada gelas piala yang sesuai. Eluasi kolom sebanyak 6 kali masing-masing dengan 25 ml metilen klorida P, kumpulkan eluat, uapkan hati-hati dengan aliran udara sampai kering, larutkan residu dalam etanol P, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, bilas gelas piala berturut-turut dengan 5 ml etanol P, kumpulkan bilasan dalam wadah, encerkan dengan etanol P sampai tanda, campur. Sentrifus atau saring.

*Blangko kolom* Buat blangko menggunakan tabung kedua, perlakukan seperti tertera pada *Larutan uji* tanpa menggunakan zat.

*Prosedur* Pipet masing-masing 10 ml *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Blangko kolom* dan 10 ml etanol P sebagai blangko. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar steroid* <631>, kecuali biarkan dalam gelap selama 45 menit. Hitung jumlah dalam mg deksametason,  $C_{22}H_{29}FO_5$ , dalam gel yang digunakan dengan rumus:

$$0,05C \left( \frac{A_U - A_{CB}}{A_S - A_{RB}} \right)$$

C adalah kadar Deksametason BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*;  $A_U$ ,  $A_{CB}$ ,  $A_S$ ,  $A_{RB}$  berturut-turut adalah serapan *Larutan uji*, *Blangko kolom*, *Larutan baku*, dan blangko.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam tube yang dapat dilipat, tertutup rapat, hindarkan dari panas lebih dari 30°.

### Tambahan monografi

#### GEL DESOKSIMETASON

##### Desoximetason Gel

Gel Desoksimesetason mengandung desoksimesetason,  $C_{22}H_{29}FO_4$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** Desoksimesetason BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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

*Fase gerak* Campuran aseton P-kloroform P (1:1).

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah Desoksimesetason BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 100 µg desoksimesetason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 15 ml. Tambahkan 3 ml asetonitril P, sonikasi selama lebih kurang 1 menit, sentrifus dan pindahkan beningan ke dalam tabung sentrifuga 15 ml lain. Uapkan larutan di bawah gas nitrogen P pada suhu antara 35° dan 45° sampai kering. Larutkan residu dalam 100 µl metanol P menggunakan sonikator.

*Prosedur* Totolkan dalam bentuk pita secara terpisah masing-masing 100 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Biarkan kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254

nm: harga  $R_f$  bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

**Isi minimum** <861> Memenuhi syarat.

**Etanol** Antara 18,0% dan 24,0%. Timbang saksama lebih kurang 2,5 g gel, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Lakukan penetapan dengan *Metode II Cara Kromatografi Gas* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Etanol* <1041> menggunakan *isopropil alkohol P* sebagai baku internal dan *metanol P* menggantikan air sebagai pelarut.

**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* (65:35:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu atur perbandingan fase gerak hingga waktu retensi desoksimesetason lebih kurang 8 menit. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Desoksimesetason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Encerkan larutan dengan larutan *kalsium klorida P* dalam *metanol P* (1,5 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 1,25 mg desoksimesetason, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 40 ml larutan *kalsium klorida P* dalam *metanol P* (1,5 dalam 100) dan sonikasi untuk mendispersi gel. Encerkan dengan larutan yang sama sampai tanda, campur dan sentrifus. Gunakan beningan.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, 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*: 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 mg, desoksimesetason,  $C_{22}H_{29}FO_4$ , dalam gel yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Desoksimesetason 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 tube yang dapat dilipat, pada suhu ruang terkendali.

### Tambahan monografi

#### KRIM DESOKSIMETASON

##### Desoximetason Cream

Krim Desoksimesetason adalah desoksimesetason dalam dasar krim emolien yang sesuai, mengandung desoksimesetason,  $C_{22}H_{29}FO_4$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Desoksimesetason BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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

*Fasa gerak* Campuran kloroform *P* - etil asetat *P* (1:1).

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Desoksimesetason BPFI* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Larutan uji* Uapkan 25 ml *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar* di atas tangas air sampai kering, larutkan residu dalam 2 ml *asetonitril P*.

*Penampak bercak* Larutan asam *p-toluensulfonat P* dalam *etanol P* (1 dalam 5).

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 10 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan di udara. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot dengan *Penampak bercak*: harga  $R_f$  dan warna bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

**Isi minimum** <861> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 4,0 dan 8,0; lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan 15 ml air mendidih ke dalam 3,5 g krim dalam tabung sentrifuga 50-ml, tutup tabung, kocok kuat sampai krim terdispersi homogen, tempatkan dalam penangas uap sampai lapisan air dan minyak terpisah sempurna. Dinginkan, ambil fase air dan ukur pH.

**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* (65:35:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan baku internal** Timbang sejumlah etil paraben, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per ml.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Desoksimesetason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan kuantitatif dengan *metanol P* hingga volume 40,0 ml, campur. Kadar larutan lebih kurang 0,05 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 2 mg desoksimesetason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan beberapa butir manik kaca dengan diameter 3 mm, masukkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan lebih kurang 30,0 ml *metanol P*, campur. Tutup rapat tabung dan rendam selama 10 menit di atas tangas air panas, pertahankan suhu pada 65°. Angkat tabung, vorteks segera pada kecepatan tinggi selama 30 detik. Angkat tabung, masukkan ke dalam tangas air panas selama 5 menit, Angkat tabung, vorteks segera selama 30 detik. Ulangi prosedur sekali lagi, kemudian dinginkan tabung dalam tangas es pada suhu 10° sampai tidak terbentuk lagi endapan flokulan. Sentrifus dan gunakan beningan.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 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*: waktu retensi relatif untuk etilparaben dan desoksimesetason berturut-turut lebih kurang 1 dan 2; resolusi,  $R$ , antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan puncak analit 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 jumlah dalam mg desoksimesetason,  $C_{22}H_{29}FO_4$ , dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$40C \left( \frac{R_U}{R_S} \right)$$

$C$  adalah kadar *Desoksimesetason BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $R_U$  dan  $R_S$  berturut-turut adalah perbandingan respons puncak etilparaben dan desoksimesetason dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam tube yang dapat dilipat, pada suhu ruang terkendali.

### Tambahan monografi

#### SALEP DESOKSIMETASON Desoximetasone Ointment

Salep Desoksimesetason mengandung desoksimesetason,  $C_{22}H_{29}FO_4$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Desoksimesetason BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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

**Fase gerak** Campuran etil asetat  $P$  - kloroform  $P$  (4:1).

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

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Desoksimesetason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 5 mg desoksimesetason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml. Tambahkan 20 ml *heksan P*, panaskan hati-hati pada suhu 60°, kocok sampai salep terdispersi sempurna. Tambahkan 8 ml *asetonitril P*, tutup tabung, kocok kuat selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang dan sentrifus sampai lapisan bawah jernih. Pipet lapisan bawah dan masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

**Penampak bercak** Larutan asam  $p$ -toluensulfonat  $P$  dalam *etanol P* (1 dalam 5).

**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*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot hati-hati dengan *Penampak bercak* dan panaskan pada suhu 100° selama 5 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga  $R_f$  dan fluoresensi kuning kecoklatan dari bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

**Isi minimum** <861> Memenuhi syarat.

**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* (65:35:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Desoksimesetason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 9 ml campuran *metanol P* dan *asetonitril P*

kualitas spektrofotometrik yang dijenuhkan dengan *n-heptan P*.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 2 mg desoksimeson, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50-ml, tambahkan 20 ml *n-heptan P* yang sudah dijenuhkan dengan *asetonitril P* kualitas spektrofotometrik, panaskan hati-hati sambil sesekali dikocok sampai salep terdispersi sempurna. Biarkan sampai agak dingin, dan ekstraksi dengan 10 ml *asetonitril P* kualitas spektrofotometrik, kocok kuat, sentrifus, ambil lapisan bawah *asetonitril* menggunakan siring, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Gunakan siring yang sama, ekstraksi desoksimeson dengan *asetonitril P* berturut-turut 10 ml dan 8 ml. Kumpulkan semua lapisan *asetonitril* dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *metanol P* sampai mendekati tanda, campur, biarkan pada suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 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*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak pelarut tidak kurang dari 5,0; faktor ikutan puncak analit 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 jumlah dalam mg desoksimeson,  $C_{22}H_{29}FO_4$ , dalam salep yang digunakan dengan rumus:

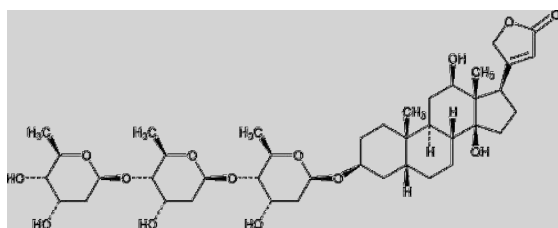
$$50C \left( \frac{r_U}{r_S} \right)$$

*C* adalah kadar *Desoksimeson 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 tube yang dapat dilipat, pada suhu ruang terkendali.

## DIGOKSIN

### Digoxin



$3\beta$ -[(*O*-2,6-Dideoksi-  $\beta$ -*D*-ribo-heksopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-2,6-dideoksi-  $\beta$ -*D*-ribo-heksopiranosil)-(1 $\rightarrow$ 4)2,6-Dideoksi-  $\beta$ -*D*-ribo-heksopiranosil)oksi]-12  $\beta$ ,14-dihidroksi-5 $\beta$ -kard-20(22)-enolida [20830-75-5]  
 $C_{41}H_{64}O_{14}$  BM 780,94

Digoksin adalah glikosida kardiotonik yang diperoleh dari daun *Digitalis lanata* Ehrhart (Fam. *Scrophulariaceae*). Mengandung  $C_{41}H_{64}O_{14}$  tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Hati-hati, sangat beracun].

**Pemerian** Hablur, jernih hingga putih atau serbuk hablur putih; tidak berbau.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air dan dalam eter; mudah larut dalam piridina; sukar larut dalam etanol encer dan dalam kloroform.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Digoksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Gitoksin BPFI*, ( $C_{41}H_{64}O_{14}$  BM 780,94).

### Identifikasi

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

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

C. Harga  $R_f$  bercak utama warna biru yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* pada uji *Glikosida sejenis*, yang ditetapkan secara kromatografi lapis tipis.

### Perubahan

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

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

### Perubahan

**Glikosida sejenis** Tidak lebih dari 3%, dihitung sebagai gitoksin. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Penjerap** Campuran *Silika gel P* setebal 0,25 mm yang terikat secara permanen dengan *oktadesilsilana P* (C18).

**Fase gerak** Buat campuran *metanol P*-air (7:3).

**Larutan kloramin T - asam trikloroasetat** Campurkan 10 ml *kloramin T P* yang dibuat segar (3 dalam 100) dan 40 ml *asam trikloroasetat P* (1 dalam 4) dalam *etanol dehidrat P*.

**Pengencer** Campuran *kloroform P*-*metanol P* (2:1).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar 10 mg per ml.

*Larutan baku gitoksin* Timbang saksama sejumlah *Gitoksin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,30 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang 250,0 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan baku gitoksin* 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, biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan *Larutan kloramin T - asam trikloroasetat*, panaskan lempeng pada suhu 110° selama 10 menit. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: tidak ada bercak pada kromatogram *Larutan uji*, kecuali bercak digoksin yang lebih intensif dari bercak *Larutan baku gitoksin*.

#### Perubahan

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

*Fase gerak* Buat campuran air-asetonitril *P* (37:13), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dalam *etanol encer P*. Encerkan secara bertahap hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml. Sonikasi agar larut.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dalam lebih kurang 150 ml *etanol encer P* dengan cara sonikasi, encerkan dengan *etanol encer P* sampai tanda.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI* dan *digoksigenin*, larutkan dan encerkan dalam *etanol encer P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom berukuran 4,2 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung berukuran 3,2 mm × 15 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak digoksin dan digoksigenin tidak kurang dari 4,0; efisiensi kolom untuk puncak digoksin tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak digoksin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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

*uji* ke dalam kromatograf. Rekam dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, digoksin,  $C_{41}H_{64}O_{14}$ , dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,2C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Digoksin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *r<sub>U</sub>* dan *r<sub>S</sub>* berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

#### Tambahan monografi INJEKSI DIGOKSIN Digoxin Injection

Injeksi Digoksin adalah larutan steril digoksin dalam *Air untuk Injeksi* dan *etanol P* atau pelarut lain yang sesuai. Mengandung digoksin,  $C_{41}H_{64}O_{14}$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Digoksin 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, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

#### Identifikasi

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

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

*Larutan kloramin T - asam trikloroasetat*; *Pengencer*; dan *Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Identifikasi B* dalam *Larutan Oral Digoksin*.

*Larutan uji* Pipet sejumlah larutan injeksi setara dengan 0,5 ml digoksin, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 5 ml air, ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak dalam labu Erlenmeyer. Uapkan kumpulan ekstrak di atas penangas uap dengan bantuan aliran udara sampai kering. [Catatan Jika masih ada sisa sedikit air atau propilen glikol, keringkan labu dalam hampa udara pada suhu 100° selama 30 menit]. Larutkan residu dalam 2 ml *Pengencer*.

*Prosedur* Lakukan seperti tertera pada uji *Glikosida sejenis* dalam *Digoksin* tanpa menggunakan *Larutan baku gitoksin*. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada 366 nm: harga *R<sub>f</sub>* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.



**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 200,0 unit Endotoksin FI per mg digoksin.

**Etanol** Antara 9,0% dan 11,0%.

**Syarat lain** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

*Fase gerak* Buat campuran air-asetonitril P (37:13), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI* dan digoksigenin, larutkan dan encerkan dalam *etanol encer P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol encer P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml. Lakukan sonikasi untuk membantu kelarutan. Jika perlu encerkan hingga mendekati kadar larutan injeksi.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom berukuran 4,2 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung berukuran 3,2 mm × 15 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak digoksin dan digoksigenin tidak kurang dari 4,0; efisiensi kolom untuk puncak digoksin tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak digoksin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan larutan injeksi ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg per ml, digoksin,  $C_{41}H_{64}O_{14}$ , dalam larutan injeksi dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Digoksin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*;  $r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak utama larutan injeksi dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I. Hindarkan dari panas yang berlebihan.

### Tambahan monografi

#### LARUTAN ORAL DIGOKSIN

##### Digoxin Oral Solution

Larutan Oral Digoksin mengandung digoksin,  $C_{41}H_{64}O_{14}$ , tidak kurang dari 4,50 mg dan tidak lebih dari 5,25 mg per 100 ml.

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

#### Identifikasi

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

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

*Larutan kloramin T-asam trikloroasetat* Campurkan 10 ml *kloramin T P* yang dibuat segar (3 dalam 100) dan 40 ml *asam trikloroasetat P* (1 dalam 4) dalam *etanol dehidrat P*.

*Pengencer* Campuran *kloroform P*-*metanol P* (2:1).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

*Larutan uji* Pipet sejumlah volume larutan oral digoksin setara dengan 0,5 mg digoksin, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan sejumlah air hingga lebih kurang 50 ml. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak dalam labu Erlenmeyer. Uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara sampai kering. Larutkan residu dalam 2 ml *Pengencer* dan kocok selama 2 menit.

*Prosedur* Lakukan seperti tertera pada uji *Glikosida sejenis* dalam *Digoksin* tanpa menggunakan *Larutan baku gitoksin*. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga  $R_f$  bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

**Etanol** Antara 90,0% dan 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

*Fase gerak* Buat campuran air-asetonitril *P*-*isopropil alkohol P* (70:27,5:2,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dalam *etanol encer P*, hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

*Larutan uji* Pipet 10,0 ml larutan oral digoksin setara dengan lebih kurang 500 µg digoksin, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *etanol encer P* sampai tanda.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI* dan digoksigenin bisdigitoksida, larutkan dan encerkan dengan *etanol encer P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak digoksin dan digoksigenin bisdigitoksida tidak kurang dari 2,0; 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 jumlah dalam µg digoksin,  $C_{41}H_{64}O_{14}$ , dalam tiap ml larutan oral dengan rumus:

$$2,5 \times C \times \left( \frac{r_U}{r_S} \right)$$

*C* adalah kadar *Digoksin BPFI* dalam µg 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 rapat. Hindarkan dari panas yang berlebihan.

## TABLET DILTIAZEM HIDROKLORIDA Diltiazem Hydrochloride Tablets

Tablet Diltiazem Hidroklorida mengandung diltiazem hidroklorida,  $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Diltiazem Hidroklorida BPFI*: lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Lakukan penanganan di tempat kering. *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI* ( $C_{20}H_{24}N_2O_3S.HCl$  BM 408,94); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

### Identifikasi

A. Serbukkan 1 tablet, masukkan ke dalam tabung reaksi bertutup ulir 15 ml, tambahkan 10 ml *asam klorida 0,1 N*, kocok dan saring. Tambahkan 2 ml *Larutan indikator* pada 2 ml filtrat dan kocok. *Larutan indikator* dibuat dengan memasukkan 17,4 g *amonium*

*tiosianat P* dan 2,8 g *kobalt(II) klorida P* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml air, sonikasikan selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Tambahkan 5 ml *kloroform P*; terjadi warna biru pada lapisan kloroform.

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

*Alat tipe 2* : 75 rpm

*Waktu*: 30 menit dan 3 jam.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah diltiazem hidroklorida,  $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ , yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

*Toleransi* Gunakan kriteria penerimaan untuk waktu disolusi 30 menit: Pada *S<sub>1</sub>* tidak satu unit pun yang lebih besar dari *Q*; pada *S<sub>2</sub>* harga rata-rata adalah sama atau lebih kecil dari *Q* dan tidak satu unit pun lebih besar dari *Q* + 10%; pada *S<sub>3</sub>* harga rata-rata adalah sama atau lebih kecil dari *Q* dan tidak lebih dari 2 unit yang lebih besar dari *Q* + 10% dan tidak satu unit pun yang lebih besar dari *Q* + 25%. Gunakan kriteria dalam *Tabel penerimaan* pada *Uji Disolusi* <1231> untuk waktu disolusi 3 jam. Dalam waktu 30 menit harus larut tidak lebih dari 60% (*Q*) dan dalam waktu 3 jam harus larut tidak kurang dari 75% (*Q*),  $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ , 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>.

*Larutan A* Buat larutan *asam d-10-kamforsulfonat P* dalam *natrium asetat 0,1 N* hingga kadar 1,16 mg per ml, atur pH hingga 6,2 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N*.

*Fase gerak* Campuran *asetonitril P-metanol P-Larutan A* (1:1:2).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg diltiazem hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 200 ml *metanol P*, sonikasi selama 1 jam, dinginkan, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus 25 ml cairan pada 3500 rpm selama 15 menit dan gunakan beningan.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dan *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 12 µg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara desasetil diltiazem dan diltiazem tidak kurang dari 3 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis. Waktu retensi relatif desasetil diltiazem dan diltiazem berturut-turut 0,65 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 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 diltiazem hidroklorida,  $C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$  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 *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar *Diltiazem Hidroklorida* dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

### Tambahan monografi

#### TETES MATA DINATRIUM EDETAT Disodium Edetate Eye Drops

Tetes Mata Dinatrium Edetat adalah larutan steril dari dinatrium edetat dalam air. Mengandung dinatrium edetat  $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Dinatrium Edetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

#### Identifikasi

A. Tambahkan 6 ml larutan *timbal(II) nitrat P* 3,3% ke dalam 25 ml larutan tetes mata, aduk dan tambahkan 3 ml larutan *kalium iodida LP*: tidak terbentuk endapan kuning. Buat alkali dengan *amonium hidroksida 2 M*

terhadap lakmus merah dan tambahkan 3 ml larutan *amonium oksalat LP*: tidak terbentuk endapan.

B. Tambahkan 0,5 ml larutan *kalsium klorida LP* ke dalam 10 ml larutan tetes mata. Buat alkali dengan *amonium hidroksida 2 M* terhadap lakmus merah dan tambahkan 3 ml larutan *amonium oksalat LP*: tidak terbentuk endapan.

C. Larutan tetes mata menunjukkan reaksi *Natrium* cara *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 6,0 dan 7,5.

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

**Fase gerak** Buat campuran 6 bagian larutan *tetrabutylamonium hidroksida P* dan 195 bagian air, atur pH hingga 6,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, tambahkan 200 bagian *asetonitril P* dan air secukupnya hingga 1000 bagian. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Dinatrium Edetat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

**Larutan uji** Pipet sejumlah larutan tetes mata setara dengan lebih kurang 20 mg dinatrium edetat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom berukuran 3,9 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm “end-capped”. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit.

**Prosedur** [Catatan Sebelum penyuntikkan, tambahkan sejumlah larutan tembaga(II) nitrat *P* 0,04% pada *Larutan baku* dan *Larutan uji* dengan volume yang sama]. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase dinatrium edetat,  $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$ , dalam tiap ml tetes mata dengan rumus:

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

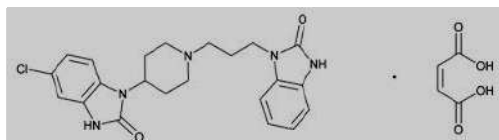
$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar dinatrium edetat dalam *Dinatrium Edetat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah terlindung cahaya.

### Tambahan monografi

#### DOMPERIDON MALEAT

#### Domperidone Maleate



5-Kloro-1-[1-[3-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)propil]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on hidrogen (Z)-butendioat [8389-65-1]

$C_{22}H_{24}ClN_5O_2 \cdot C_4H_4O_4$

BM 542,0

Domperidon Maleat mengandung  $C_{22}H_{24}ClN_5O_2 \cdot C_4H_4O_4$  tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk putih atau hampir putih.

**Kelarutan** Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam dimetilformamida; sukar larut dalam metanol; sangat sukar larut dalam etanol.

**Baku pembanding** Domperidon Maleat BPFI. Droperidol BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, 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 Domperidon Maleat BPFI. Jika spektrum zat dan baku menunjukkan perbedaan, larutkan zat dan baku pembanding dalam jumlah yang sama secara terpisah dalam isopropanol P, uapkan hingga kering pada tangas air. Gunakan residu untuk penetapan.

B. Lakukan seperti tertera pada Identifikasi secara kromatografi lapis tipis <281>.

Penjerap Campuran silika gel P teroktadesilsilanisasi.

Fase gerak Buat campuran amonium asetat P-dioksan P-metanol P (1:2:2).

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 20 mg Domperidon Maleat BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama masing-masing lebih kurang 20 mg Domperidon Maleat BPFI dan Droperidol BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur

10-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan uji, Larutan baku A dan Larutan baku B pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak. Biarkan Fase gerak merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dalam udara hangat selama 15 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi uap iodum hingga bercak terlihat: harga  $R_f$  dan ukuran bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku A. Pada Larutan baku B, terdapat 2 bercak yang terpisah.

C. Timbang 0,1 g zat, triturasikan dan larutkan dalam campuran 1 ml natrium hidroksida P dan 3 ml air. Kocok tiga kali, setiap kali dengan 5 ml eter P. Ambil 0,1 ml lapisan air, tambahkan 10 mg resorsinol P dalam 3 ml asam sulfat P. Panaskan pada penangas air selama 15 menit: tidak terjadi warna. Tambahkan 2 ml brom LP ke dalam sisa lapisan air, panaskan dalam penangas air selama 15 menit dan dididihkan. Dinginkan. Ambil 0,1 ml larutan ini, tambahkan larutan 10 mg resorsinol P dalam 3 ml asam sulfat P. Panaskan pada penangas air selama 15 menit: terjadi warna ungu.

**Warna dan Akromisitas** <1291> Metode III Warna larutan tidak lebih intensif dari Larutan padanan W6; lakukan penetapan menggunakan larutan 0,2 g zat dalam 20,0 ml dimetilformida P.

**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).

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

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

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

Fase gerak A Buat larutan amonium asetat P 5 g per liter, saring dan awaudarakan.

Fase gerak B Gunakan metanol P.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,10 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan dimetilformamida P sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 10 mg Domperidon Maleat BPFI dan 15 mg Droperidol BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan dimetilformamida P sampai tanda.

*Larutan baku B* Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm, kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Fase gerak A (%)	Fase gerak B (%)
0-10	70 → 0	30 → 100
10-12	0	100

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

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Abaikan respons puncak yang lebih kecil dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (0,05%). Abaikan respons puncak asam maleat pada awal kromatogram dan puncak lain dari blangko. Respons puncak masing-masing cemar tidak lebih besar dari respons puncak utama pada *Larutan baku B* (0,25%). Jumlah respons puncak semua cemar tidak lebih besar dari dua kali respons puncak utama *Larutan baku B* (0,5%).

**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, larutkan dalam 50 ml *anhidrat asetat P*. Tambahkan 0,2 ml indikator *naftolbenzen LP*. Titrasasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga terjadi perubahan warna dari kuning jingga menjadi hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 54,20 mg  $C_{26}H_{28}ClN_5O_6$

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah terlindung cahaya.

### Tambahan monografi

#### TABLET DOMPERIDON

##### Domperidone Tablets

Tablet Domperidon mengandung domperidon maleat setara domperidon,  $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Domperidon Maleat BPFI*. *Droperidol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum

digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

#### Identifikasi

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

*Penjerap* Campuran silika gel  $F_{254}$  atau silika gel 60  $F_{254}$ .

*Larutan A* Timbang 1,36 g *natrium asetat P*, larutkan dalam 50 ml air, atur pH hingga 4,7 dengan penambahan *asam asetat encer P*, encerkan dengan air hingga 100 ml.

*Fase gerak* Buat campuran *Larutan A-metanol P-diklorometana P-etil asetat P* (5:18:23:54).

*Penampak bercak* Gunakan kalium iodobismutat LP.

*Pengencer* Campuran *diklorometana P - metanol P* (1:1).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Domperidon Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,27 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg domperidon, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan fase gerak merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

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

#### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 900 ml *asam klorida 0,1 N*.

*Alat tipe 2*: 50 rpm

*Waktu*: 45 menit

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$  yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang telah disaring melalui penyaring membran dan serapan larutan *Domperidon Maleat BPFI* 0,01 mg per ml dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 286 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q)  $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

**Senyawa sejenis** 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*.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg domperidon, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan sejumlah *Pengencer*, sonikasi selama 20 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring yang sesuai.

**Larutan pembanding** Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan, tambahkan 1,0 ml *Pengencer*.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: respons puncak masing-masing cemaran tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,25%); jumlah respons puncak semua cemaran tidak lebih besar dari dua kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,5%). Abaikan puncak dengan respons puncak kurang dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,05%).

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

**Fase gerak A** Gunakan *metanol P*.

**Fase gerak B** Buat larutan amonium asetat *P* 0,5%, saring dan awaudarkan.

**Pengencer** Campuran asam klorida 0,01 *N*-*metanol P* (1:1).

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama *Domperidon Maleat BPFI* dan *Droperidol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,01% dan 0,015%.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Domperidon Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar domperidon lebih kurang 0,127 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Tambahkan sejumlah *metanol P*, sonikasi selama 20 menit, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar domperidon 0,2 mg per ml, saring melalui penyaring yang sesuai. Pipet 50 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 1 ml asam klorida 0,1 *N*, campur dan encerkan dengan air sampai tanda.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom “*end-capped*” berukuran 4,6 mm x 10 cm, berisi bahan pengisi *L1* yang telah dideaktivasi dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Fase gerak A (%)	Fase gerak B (%)
0	30	70
10	100	0
12	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 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. Hitung persentase domperidon,  $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ , dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{425,9}{542,0}\right) \times 100$$

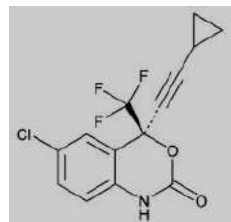
$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak utama dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Domperidon Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar domperidon dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 425,9 dan 542,0 berturut-turut adalah bobot molekul domperidon dan domperidon maleat.

**Wadah dan Penyimpanan** Dalam wadah kedap udara.

### Tambahan monografi

#### EFAVIRENZ

#### Efavirenz



(*S*)-6-Kloro-4-(siklopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzokasin-2-on

[154598-52-4]

$C_{14}H_9ClF_3NO_2$

BM 315,67

Efavirenz mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ , dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

**Pemerian** Serbuk hablur putih hingga agak merah muda.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air; larut dalam metanol.

**Baku pembanding** *Efavirenz BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya [*Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi*]. *Senyawa Sejenis*

**B Efavirenz BPFI** ( $C_{14}H_{11}ClF_3NO_2$ , BM 317,69).  
*Efavirenz Rasemat BPFI*.

#### Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu  $105^\circ$  selama 30 menit dan didinginkan dalam desikator, kemudian didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Efavirenz BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan  $10\text{ }\mu\text{g}$  per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti *Efavirenz BPFI*.

**Sisa pemijaran <301>** Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan krus platina.

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

**Kesempurnaan melarut <901>** Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan  $50\text{ mg}$  per ml dalam *metanol P*.

**Air <1031> Metode 1c** Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan larutan zat  $100\text{ mg}$  per ml dalam *metanol P*.

**Kemurnian Enansiomer** Tidak lebih dari 0,5% enansiomer (R)-efavirenz. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Fase gerak* Campuran *heksan P - etanol P* (97:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Larutan waktu retensi* Timbang saksama sejumlah *Efavirenz BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang  $1\text{ mg}$  per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Efavirenz Rasemat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang  $10\text{ }\mu\text{g}$  per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang  $1\text{ mg}$  per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor  $250\text{ nm}$ , dipasang berurutan kolom berukuran  $4,6\text{ mm} \times 25\text{ cm}$  berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel  $5\text{ }\mu\text{m}$ , dan kolom berukuran  $4,6\text{ mm} \times 25\text{ cm}$  berisi bahan pengisi *L40* dengan ukuran partikel  $10\text{ }\mu\text{m}$ . Pertahankan suhu pada  $35^\circ$ . Laju alir lebih kurang  $1,0\text{ ml}$  per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan waktu retensi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak enansiomer (S)-efavirenz. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak enansiomer (R)-efavirenz dan enansiomer (S)-

efavirenz tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% untuk enansiomer (R)-efavirenz.

*Prosedur* [Catatan Lakukan verifikasi identifikasi puncak efavirenz berdasarkan kromatogram Larutan waktu retensi. Waktu retensi relatif enansiomer (R)-efavirenz dan enansiomer (S)-efavirenz berturut-turut adalah 0,88 dan 1,00.] Suntikkan lebih kurang  $20\text{ }\mu\text{l}$  Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase enansiomer (R)-efavirenz dalam zat dengan rumus:

$$\left( \frac{r_R}{r_R + r_S} \right) \times 100$$

$r_R$  adalah respons puncak enansiomer (R)-efavirenz dalam Larutan uji dan  $r_S$  adalah respons puncak enansiomer (S)-efavirenz dalam Larutan uji.

#### Cemaran organik

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

##### UJI 1

*Larutan A*, *Larutan B*, *Pengencer* dan *Larutan uji*, Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan kesesuaian sistem* Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan baku* Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang  $1,25\text{ }\mu\text{g}$  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 B efavirenz dan efavirenz tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang  $35\text{ }\mu\text{l}$ ) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing tiga senyawa sejenis dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak efavirenz *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Efavirenz BPFI* dalam  $\text{mg}$  per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar efavirenz dalam  $\text{mg}$  per ml *Larutan uji* dan *F* adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Tabel 1*. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.



Tabel 1

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Efavirenz aminoalkohol	0,48	0,26	0,15
Analog efavirenz etena (Senyawa sejenis B efavirenz)	0,93	0,91	0,40
Efavirenz penta-3-ena-1-in (cis)	1,16	1,0	0,10 <sup>a</sup>
Efavirenz penta-3-ena-1-in (trans)	1,16	1,0	0,10 <sup>a</sup>
Efavirenz pentenein	1,16	1,0	0,10 <sup>a</sup>
Analog efavirenz pentin	1,2	1,0	0,15
Metil efavirenz	1,28	1,0	0,10
Efavirenz amino alkohol metil karbamat	1,33	0,83	0,10
N-benzilefaverinz	1,8	0,71	0,25
Efavirenz benzoilaminoalkohol	1,9	0,56	0,15
Analog kuinolin	1,45	2,0	0,10
Efavirenz amino alkohol etil karbamat	1,53	0,83	0,10
Cemaran tidak teridentifikasi (1)	1,60	1,0	0,10
Efavirenz amino alkohol bis(etoksikarbonil)	1,63	0,34	0,10
Cemaran tidak teridentifikasi (2)	2,1	1,0	0,10
Turunan siklobutenilindol	2,18	0,48	0,10
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	1,0

Abaikan cemaran yang lebih kecil dari 0,05%.

<sup>a</sup> [Catatan Jika hasil melebihi 0,10%, lakukan Uji 2 untuk membagi tiga cemaran "coeluting" dan menjamin setiap cemaran memenuhi batas]

**UJI 2** [Catatan Uji 2 merupakan tambahan pada Uji 1 jika jumlah tiga cemaran pada waktu retensi relatif 1,16 pada Uji 1 melebihi 0,10%.]

**Pengencer** Buat campuran asetonitril P-asam trifluoroasetat P-air (55:0,05:45).

**Larutan A** Buat campuran asetonitril P-asam trifluoroasetat P-air (4:0,005:6). Saring dan awaudarakan. [Catatan Gunakan asam trifluoroasetat yang dibuka tidak lebih dari 6 bulan.]

**Larutan B** Buat campuran asetonitril P-asam trifluoroasetat P-air (8:0,005:2). Saring dan awaudarakan. [Catatan Gunakan asam trifluoroasetat yang dibuka tidak lebih dari 6 bulan.]

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

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Efavirenz BPF1, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 1,25 µg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *LI* 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	100	0
40	0	100

45	0	100
45,1	100	0
50	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 1,5 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 semua respons puncak. Hitung persentase tiga cemaran dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing tiga cemaran dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak efavirenz *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Efavirenz BPF1 dalam µg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar efavirenz dalam µg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif seperti tertera pada Tabel 2. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 2 sebagai berikut:

Tabel 2

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Efavirenz	1,0	1,0	-
Efavirenz penta-3-ena-1-in (cis)	1,10	1,1	0,10
Efavirenz penta-3-ena-1-in (trans)	1,13	1,1	0,10
Efavirenz pentenein	1,14	1,0	0,10

Abaikan respons puncak kurang dari 0,05%.

**Penetapan kadar** [Catatan Lindungi larutan efavirenz dari cahaya. Gunakan vial polipropilen KCKT yang direkomendasikan untuk menghindari degradasi dari vial kaca tertentu.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

**Pengencer** Campuran asetonitril P-air (1:1).

**Larutan A** Buat campuran metanol P-asam trifluoroasetat P-air (1:0,005:9). Saring dan awaudarakan. [Catatan Gunakan asam trifluoroasetat yang dibuka tidak lebih dari 6 bulan.]

**Larutan B** Buat campuran metanol P-asam trifluoroasetat P-air (9:0,005:1). Saring dan awaudarakan. [Catatan Gunakan asam trifluoroasetat yang dibuka tidak lebih dari 6 bulan.]

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

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Efavirenz BPF1 dan Senyawa Sejenis B Efavirenz BPF1, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar berturut-turut lebih kurang 250 µg per ml dan 1,0 µg per ml.



[Catatan Larutkan dengan Pengencer lebih kurang 65% volume labu dan kocok selama 30 menit sampai larut sempurna. Encerkan dengan Pengencer sampai tanda.]

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml. [Catatan Larutkan dengan Pengencer lebih kurang 65% volume labu dan kocok selama 30 menit sampai larut sempurna. Encerkan dengan Pengencer sampai tanda.]

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm, kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L10 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	60	40
16	50	50
23	35	65
28	30	70
29	20	80
31	20	80
32	60	40
40	60	40

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi,  $R$ , antara puncak senyawa sejenis B efavirenz dan efavirenz tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0% untuk efavirenz.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase efavirenz,  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ , 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 utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Efavirenz BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar efavirenz dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

### Tambahan monografi

#### KAPSUL EFAVIRENZ Efavirenz Capsules

Kapsul Efavirenz mengandung efavirenz,  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ , tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 108,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** Efavirenz BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi]. Senyawa Sejenis B Efavirenz BPFI ( $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ , BM 317,69).

### Identifikasi

A. Masukkan isi satu kapsul ke dalam tabung tertutup. Tambahkan 5 ml *asetonitril P*, kocok sampai terdispersi dengan menggunakan pengaduk vorteks, ambil 3 ml larutan ini dan sentrifus selama 5 menit. Pindahkan 1-2 ml beningan ke dalam wadah yang sesuai dan bersih, uapkan pelarut dengan aliran nitrogen *P* sampai kering. Spektrum serapan inframerah 0,5-1 mg residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam 200 mg kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Efavirenz BPFI.

B. Masukkan isi satu kapsul ke dalam tabung tertutup. Tambahkan 40 ml *asetonitril P*, kocok selama 30 menit, saring melalui penyaring yang sesuai. Buang 2 ml filtrat pertama dan encerkan filtrat dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml. Spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan baku Efavirenz BPFI dalam *asetonitril P* dengan kadar yang sama.

### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 900 ml air yang mengandung natrium lauril sulfat *P* 1,0%. [Catatan Jangan diawudarkan.]

*Alat tipe 2*: 50 rpm, dengan sinker spiral

*Waktu*: 45 menit

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah Efavirenz BPFI (L/900), masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *metanol P* tidak lebih dari 10% volume labu untuk melarutkan efavirenz. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml untuk kapsul yang mengandung 50 mg efavirenz atau 0,02 mg per ml untuk kapsul yang mengandung 100 mg atau 200 mg efavirenz.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati kadar larutan baku.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah efavirenz,  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ , yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 247 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase efavirenz yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_u}{A_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

$A_u$  dan  $A_s$  berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Efavirenz BPFI dalam

mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar efavirenz dalam mg per kapsul seperti tertera pada etiket;  $D$  adalah faktor pengenceran *Larutan uji* dan  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 900 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Efavirenz BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

*Larutan uji* Masukkan isi 1 kapsul ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dengan 40,0 ml *asetonitril P*, kocok selama 30 menit dan saring dengan penyaring nilon yang sesuai atau PVDF. Pipet sebagian filtrat ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

**Prosedur** Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 246 nm, menggunakan *asetonitril P* sebagai blangko. Hitung persentase efavirenz,  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times D \times 100$$

$A_U$  dan  $A_S$  berturut-turut adalah serapan efavirenz *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Efavirenz BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar efavirenz dalam mg per kapsul seperti tertera pada etiket;  $V$  adalah volume *Larutan uji* dan  $D$  adalah faktor pengenceran *Larutan uji*.

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

*Pengencer*, *Larutan A*, *Larutan B* dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan kesesuaian sistem* Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan baku* Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *Efavirenz BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Efavirenz BPFI* masing-masing lebih kurang 1,25 µg per ml dan 0,005 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 puncak senyawa sejenis B efavirenz dan efavirenz tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% untuk efavirenz.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 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:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak efavirenz *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Efavirenz BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar efavirenz dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif seperti yang 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 (%)
Efavirenz aminoalkohol (produk degradasi)	0,48	0,26	0,25
Analog efavirenz etena	0,93	-	*
Efavirenz penta-3-ena-1-in (cis)	1,16	-	*
Efavirenz penta-3-ena-1-in (trans)	1,16	-	*
Efavirenz pentenein	1,16	-	*
Analog efavirenz pentin	1,2	-	*
Metilefavirenz	1,28	-	*
Efavirenz aminoalkohol metil karbamat	1,33	-	*
N-benzilefavirenz	1,8	-	*
Efavirenz benzoilaminoalkohol	1,9	-	*
Analog kuinolin (produk degradasi)	1,45	2,0	0,20
Efavirenz aminoalkohol etil karbamat	1,53	-	*
Cemaran tidak teridentifikasi	1,60	-	*
Efavirenz aminoalkohol bis (etoksikarbonil)	1,63	-	*
Cemaran tidak teridentifikasi	2,1	-	*
Analog siklobutenilindol	2,18	-	*
Masing-masing produk degradasi lain	-	1,0	0,20
Total cemaran	-	-	0,50

Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%

\*Hanya untuk informasi. Berikut adalah cemaran proses yang diawasi pada bahan obat dan tidak dimasukkan ke dalam jumlah cemaran.

**Penetapan kadar** [Catatan Lindungi larutan efavirenz dari cahaya. Gunakan vial polipropilen KCKT yang direkomendasikan untuk menghindari degradasi dari vial kaca tertentu.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Pengencer* Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

*Larutan A* Buat campuran *metanol P*-*asam trifluoroasetat P*-air (1:0,005:9). Saring dan awaudarakan. [Catatan Gunakan asam trifluoroasetat yang dibuka tidak lebih dari 6 bulan.]

**Larutan B** Buat campuran metanol *P*-asam trifluoroasetat *P*-air (9:0,005:1). Saring dan awaudarakan. [Catatan Gunakan asam trifluoroasetat yang dibuka tidak lebih dari 6 bulan.]

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

**Larutan baku 1** Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B* Efavirenz BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

**Larutan baku 2** Timbang saksama sejumlah Efavirenz BPFI, larutkan dan encerkan dengan asetonitril *P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml. [Catatan Lakukan sonikasi untuk melarutkan sebelum diencerkan hingga volume akhir.]

**Larutan baku** Pipet sejumlah volume *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar efavirenz dan senyawa sejenis B efavirenz masing-masing 250 µg per ml dan 1 µg per ml.

**Larutan uji persediaan** Masukkan isi tidak kurang dari 10 kapsul ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah asetonitril *P*, ekstraksi dengan mengocok selama 30 menit, encerkan dengan asetonitril *P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 5 mg per ml efavirenz. [Catatan Simpan dalam wadah terlindung cahaya.]

**Larutan uji** Saring sejumlah *Larutan uji persediaan*. Pipet sejumlah volume filtrat ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 250 µg per ml. [Catatan Simpan dalam wadah terlindung cahaya.]

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm, kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	60	40
16	50	50
23	35	65
28	30	70
29	20	80
31	20	80
32	60	40
40	60	40

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B efavirenz dan efavirenz tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk puncak efavirenz.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram

dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase efavirenz dalam kapsul dengan rumus:

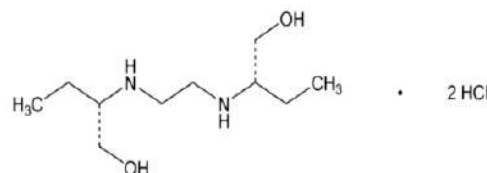
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

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

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

## ETAMBUTOL HIDROKLORIDA

### Ethambutol Hydrochloride



(+)-2,2'-(Etilenadiimino)-di-1-butanol dihidroklorida [1070-11-7]

$C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$

BM 277,23

Etambutol Hidroklorida mengandung  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$  tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% dihitung terhadap zat kering.

**Pemerian** Serbuk hablur, putih.

**Kelarutan** Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Aminobutanol BPFI*; ( $C_4H_{11}NO$  BM 89,14), setelah ampul dibuka, buang sisa. Simpan dalam wadah terlindung cahaya dalam lemari pendingin. *Etambutol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Bersifat higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Etambutol BPFI* ( $C_{10}H_{24}N_2O_2$  BM 204,31); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis B Etambutol BPFI* ( $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$  BM 277,23); dalam bentuk dihidroklorida dan higroskopis dalam kelembaban relatif diatas 50%. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**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 *Etambutol Hidroklorida BPFI*.

B. Larutan 100 mg per ml menunjukkan reaksi *Klorida cara A, B dan C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

**Perubahan**

**Rotasi jenis <1021>** Antara +6,0° dan +6,7°; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

**Susut pengeringan <1121>** Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

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

**Perubahan**

**Aminobutanol** Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut:

*Larutan A* Timbang 1,24 g *asam borat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan 90 ml air, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan fluoreksamina* Timbang saksama sejumlah *fluoreksamina P*, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar 0,1 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Aminobutanol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 5,0 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 0,5 mg per ml.

**Prosedur** Pipet 10 ml *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer 100 ml bersumbat kaca, tambahkan 10 ml air dan 20 ml *Larutan A*. Pada labu lain, masukkan 10,0 ml *Larutan uji*, 10,0 ml *Larutan baku* dan 20 ml *Larutan A*. Letakkan labu di atas pengaduk magnetik, tambahkan 10 ml *Larutan fluoreksamina* dengan cepat sambil diaduk, tutup labu dan kocok sebentar. Setelah tepat 1 menit, ukur intensitas fluoresensi relatif kedua larutan pada panjang gelombang lebih kurang 485 nm, dan panjang gelombang eksitasi lebih kurang 385 nm. Intensitas fluoresensi larutan yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari perbedaan intensitas kedua larutan.

**Cemaran umum <481>**

*Larutan uji* Gunakan pelarut *metanol P*.

*Larutan baku* Gunakan pelarut *metanol P*.

**Fase gerak** Campuran *metanol P* dan *amonium hidroksida P* (18:1).

**Penampak bercak** Gunakan teknik penampak bercak nomor 16.

**Hilangkan persyaratan**

**Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>**

*Metode I* Memenuhi syarat.

**Tambahkan persyaratan**

**Stereoisomer total** Tidak lebih dari 4,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Larutan A* Buat larutan (R)-(+)- $\alpha$ -metilbenzil isosianat dalam *asetonitril P* dengan kadar 60 mg per ml.

*Larutan B* Campuran *asetonitril P* – air (1:1).

**Fase gerak** Buat campuran *metanol P*-air (13:7), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Larutan baku 1* Timbang saksama 13 mg *Etambutol Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2,0 ml *asetonitril P* dan 260 µl *trietilamin P*, kocok selama 1 menit. tambahkan 650 µl *Larutan A*, campur selama 1 menit. Encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

*Larutan baku 2* Timbang saksama masing-masing 13 mg *Senyawa Sejenis A Etambutol BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Etambutol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2,0 ml *asetonitril P* dan 260 µl *trietilamin P*, kocok selama 1 menit. tambahkan 650 µl *Larutan A*, campur selama 1 menit. Encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

**Larutan kesesuaian sistem** Buat campuran *Larutan baku 1* - *Larutan baku 2* (1:1).

*Larutan uji* Timbang saksama 13 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2,0 ml *asetonitril P* dan 260 µl *trietilamin P*, kocok selama 1 menit. tambahkan 650 µl *Larutan A*, campur selama 1 menit. Encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur**: resolusi, *R*, antara puncak *etambutol* dan *senyawa sejenis A etambutol* tidak kurang dari 3,0. 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%. [Catatan Waktu retensi relatif *senyawa sejenis B etambutol*, *etambutol*, dan *senyawa sejenis A etambutol* berturut-turut adalah 0,85; 1,0; dan 1,4.]

**Prosedur** Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 2,3 kali waktu retensi *etambutol* dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing stereoisomer dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

$r_U$  adalah respons puncak senyawa sejenis A etambutol atau senyawa sejenis B etambutol dari *Larutan uji*;  $r_T$  adalah jumlah respons puncak senyawa sejenis A etambutol, senyawa sejenis B etambutol, dan etambutol dari *Larutan uji*. Hitung persentase total stereoisomer dengan rumus: % senyawa sejenis A etambutol + % senyawa sejenis B etambutol.

**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam campuran 100 ml *asam asetat glasial P* dan 5 ml *raksa(II) asetat LP*, tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, sampai warna biru menjadi biru hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*  
setara dengan 13,86 mg  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

## TABLET ETAMBUTOL HIDROKLORIDA Ethambutol Hydrochloride Tablets

Tablet Etambutol Hidroklorida mengandung etambutol hidroklorida,  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Aminobutanol BPFI*; ( $C_4H_{11}NO$  BM 89,14), Setelah ampul dibuka, buang sisa. Simpan dalam wadah terlindung cahaya dalam lemari pendingin. *Etambutol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu  $105^\circ$  selama 2 jam sebelum digunakan. Bersifat higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat.

### Perubahan

**Identifikasi** *Triturasi* sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg etambutol dengan 3 ml *metanol P* dalam mortir kaca. Tambahkan 5 ml *metanol P* hingga diperoleh suspensi, saring dengan kertas saring Whatman nomor 42 atau yang sesuai yang telah dilembabkan dengan *metanol P*, kumpulkan filtrat dalam gelas piala yang berisi 100 ml *aseton P*. Aduk, biarkan menghablur selama 15 menit. Enaptuankan cairan, keringkan hablur hati-hati dengan aliran udara sampai tidak berbau metanol: hablur yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi* seperti tertera pada *Etambutol Hidroklorida*.

### Perubahan

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml air.

*Alat tipe 1*: 100 rpm

*Waktu*: 45 menit.

**Dapar** Buat larutan *natrium fosfat monobasa P* 38,0 g per liter dan *natrium dibasa fosfat anhidrat P* 2,0 g per liter.

*Larutan hijau bromokresol* Larutkan 200 mg *hijau bromokresol P* dalam 30 ml air dan 6,5 ml *natrium hidroksida 0,1 N*. Encerkan dengan *Dapar* hingga 500 ml, campur dan atur pH hingga  $4,6 \pm 0,1$  dengan penambahan *asam klorida 0,1 N*.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Etambutol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

**Prosedur** Ke dalam masing-masing 3 tabung sentrifuga 50 ml bersumbat kaca, masukkan berturut-turut 1 ml alikot yang telah disaring, 1 ml *Larutan baku* dan 1 ml air sebagai blangko. Tambahkan 5,0 ml *Larutan hijau bromokresol*, dan 10,0 ml *kloroform P* tutup dan kocok kuat. Diamkan sampai terpisah, buang lapisan air dan saring lapisan kloroform melalui kapas. Lakukan penetapan jumlah  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$  yang terlarut, dengan mengukur serapan larutan yang diperoleh dari alikot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 415 nm.

**Toleransi** Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

### Perubahan

**Aminobutanol**; Tidak lebih dari 1,0%.

*Larutan A*, *Larutan baku*, *Larutan fluoreskamina*, dan **Prosedur** Lakukan seperti tertera pada uji *Aminobutanol* dalam *Etambutol Hidroklorida*.

*Larutan uji* Masukkan sejumlah tablet setara dengan 400 mg etambutol hidroklorida ke dalam gelas piala, rendam dengan *aseton P* selama 15 menit. Enaptuankan *aseton*, keringkan tablet, dan hilangkan penyalut. Gerus inti tablet dalam mortir, basahi dengan *metanol P* dan *tritulasi* sampai diperoleh pasta halus. Masukkan campuran menggunakan *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring campuran melalui kertas saring kering yang dilipat. Pipet 25 ml filtrat ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan selama 15 menit dan saring dengan kertas saring kering yang dilipat, buang sebagian filtrat pertama yang keruh. Gunakan filtrat jernih sebagai *Larutan uji*.

**Prosedur** Pipet 10 ml *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer 100 ml bersumbat kaca, tambahkan 10 ml air dan 20 ml *Dapar*. Pada labu lain, masukkan 10,0 ml *Larutan uji*, 10,0 ml *Larutan baku* dan 20 ml *Dapar*. Letakkan labu di atas pengaduk magnetik, tambahkan 10 ml *Larutan fluoreskamina* dengan cepat sambil diaduk, tutup labu dan kocok sebentar. Setelah tepat 1 menit, ukur intensitas fluoresensi relatif kedua larutan pada panjang gelombang lebih kurang 485 nm, dan

panjang gelombang eksitasi lebih kurang 385 nm. Intensitas fluoresensi larutan yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari perbedaan intensitas kedua larutan.

#### Perubahan

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

*Dapar* Buat campuran 1,0 ml *trietilamin P* dengan 1000 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Etambutol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,30 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, larutkan dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar 0,30 mg per ml *etambutol hidroklorida*. Saring larutan dan buang 10 ml filtrat pertama.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10* yang *dideaktivasi basa*, 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 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, *rekam kromatogram* dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase *etambutol hidroklorida*,  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ , dalam tablet dengan rumus:

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

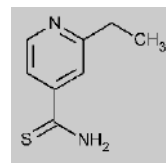
$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Etambutol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; dan  $C_U$  adalah kadar *etambutol hidroklorida* dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

#### Tambahan monografi

##### ETIONAMIDA

##### Ethionamide



2-etiltioisonikotinamida [536-33-4]

$C_8H_{10}N_2S$

BM 166,24

Etionamida mengandung  $C_8H_{10}N_2S$  tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk kuning terang; bau lemah sampai seperti bau sulfida.

**Kelarutan** Sukar larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol dan dalam propilen glikol.

**Baku pembanding** *Etionamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.]

#### Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

**Jarak lebur** <1021> Antara 158° dan 164°.

**pH** <1071> Antara 6,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan bubuk (1 dalam 100).

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

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

**Selenium** <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

**Penetapan kadar** Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Etionamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dalam

100-ml *metanol P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Prosedur* Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg etionamida,  $C_8H_{10}N_2S$ , dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10C \left( \frac{A_U}{A_S} \right)$$

$C$  adalah kadar *Etionamida BPFI* dalam  $\mu\text{g}$  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.

### Tambahan monografi

#### TABLET ETIONAMIDA

##### Ethionamide Tablets

Tablet Etionamida mengandung etionamida,  $C_8H_{10}N_2S$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Etionamida BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat [*Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi*].

#### Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang  $290 \pm 2$  nm.

B. Digesti sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 g etionamida dengan 50 ml *metanol P* dan saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang. Uapkan filtrat di atas tangas uap sampai kering; residu melebur antara  $155^\circ$  dan  $164^\circ$ .

#### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 900 ml asam klorida 0,1 N

*Alat tipe 1*: 100 rpm

*Waktu*: 45 menit

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Etionamida BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_8H_{10}N_2S$  yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 274 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_8H_{10}N_2S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

**Penetapan kadar** Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Etionamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang  $10 \mu\text{g}$  per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg etionamida, masukkan ke dalam penyaring kaca masir porositas sedang yang dihubungkan dengan labu hisap 250 ml. Ekstraksi beberapa kali tiap dengan 10 ml *metanol P* dengan mengaduknya kemudian lakukan penghisapan hingga volume *metanol P* yang digunakan 100 ml. Pindahkan ekstrak metanol ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Prosedur* Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg etionamida,  $C_8H_{10}N_2S$ , dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

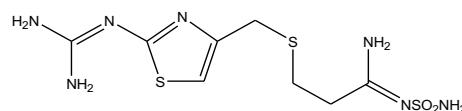
$$10C \left( \frac{A_U}{A_S} \right)$$

$C$  adalah kadar *Etionamida BPFI* dalam  $\mu\text{g}$  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.

## FAMOTIDIN

### Famotidine



3-[[[2-(Diaminomethylenamino)thiazol-4-yl]methyl]thio]propanimidamide [76824-35-6]

$C_8H_{15}N_7O_2S_3$

BM 337,45

Famotidin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%  $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ , dihitung terhadap zat kering.

**Pemerian** Serbuk hablur putih hingga putih kekuning-kuningan. Peka terhadap cahaya.

**Kelarutan** Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam dimetilformamida dan dalam asam asetat glasial; sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam aseton, dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam etil asetat.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Famotidin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis B Famotidin BPFI* ( $C_{16}H_{23}N_{11}O_2S_5$  BM 561,73); *Senyawa Sejenis C Famotidin BPFI* ( $C_8H_{14}N_6O_3S_3 \cdot HCl$  BM 374,88); *Senyawa Sejenis D Famotidin BPFI* ( $C_8H_{13}N_5OS_2$  BM 259,35); *Senyawa Sejenis E Famotidin BPFI* ( $C_{10}H_{14}N_8S_4$  BM 374,53); *Senyawa Sejenis F Famotidin BPFI* ( $C_8H_{12}N_4O_2S_2$  BM 260,34).

#### Perubahan

**Identifikasi** Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P atau minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Famotidin BPFI*.

#### Perubahan

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 80° selama 5 jam.

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

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

#### Hilangkan persyaratan

**Kemurnian kromatografi** Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

*Fase gerak* Campuran etil asetat P-metanol P-toluena P-amonium hidroksida P (40:25:20:2).

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml metanol P, kocok selama 10 menit. Tambahkan 0,1 ml asam asetat glasial P, aduk hingga larut, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

*Larutan baku 1* Timbang saksama sejumlah *Famotidin BPFI*, larutkan dalam campuran metanol P-asam asetat glasial P (100:1), hingga kadar 0,2 mg per ml.

*Larutan baku 2* Encerkan *Larutan baku 1* dengan campuran metanol P-asam asetat glasial P (100:1) hingga kadar 65 µg per ml.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm, keringkan dengan uap nitrogen. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan

dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, dan biarkan kering di udara. Amati bercak dibawah cahaya ultraviolet 254 nm, dan bandingkan intensitas bercak lain yang diperoleh dari *Larutan uji* dengan bercak dari *Larutan baku*; ukuran bercak lain dari kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,3%); dan jumlah intensitas bercak lain yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku 1* (1,0%).

#### Hilangkan persyaratan

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

*Pelarut* Gunakan dimetil sulfoksida P.

#### Tambahkan persyaratan

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

*Dapar* Buat larutan natrium 1-heksansulfonat P 1,882 g per liter, atur pH hingga 3,5 dengan penambahan asam asetat P.

*Larutan A* Campuran asetonitril P-metanol P-Dapar (94:6:900). Saring dan awaudarkan.

*Larutan B* Gunakan asetonitril P.

*Fase gerak* Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada Tabel 1 dalam Sistem kromatografi. [Catatan Jika perlu, atur *Fase gerak* untuk puncak famotidin mencapai waktu retensi 19-23 menit, dan maksimum 48 menit untuk senyawa sejenis E famotidin].

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Famotidin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Larutan baku* Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,5 µg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem persediaan* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Famotidin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem* Pipet 1 ml *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dan 0,5 ml *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah mg zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Larutan identifikasi* Timbang saksama masing-masing sejumlah *Famotidin BPFI*, *Senyawa Sejenis B Famotidin BPFI*, *Senyawa Sejenis C Famotidin BPFI*, *Senyawa Sejenis D Famotidin BPFI*, *Senyawa Sejenis E Famotidin BPFI* dan *Senyawa Sejenis F Famotidin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar *Famotidin BPFI* lebih kurang 0,5 mg per ml dan kadar masing-masing senyawa sejenis B famotidin,



senyawa sejenis C famotidin, senyawa sejenis D famotidin, senyawa sejenis E famotidin dan senyawa sejenis F famotidin lebih kurang 1,5 µg per ml. [Catatan Untuk melarutkan Senyawa Sejenis F Famotidin BPFI yang sukar larut dalam Larutan A, disarankan untuk melarutkan terlebih dahulu dalam sedikit natrium hidroksida 0,1 N.

**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. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir dan kromatograf diatur seperti pada Tabel 1.

Tabel 1

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Laju alir (ml/menit)
0	100	0	1
23	96	4	1
27	96	4	2
47	78	22	2
48	100	0	2
54	100	0	1

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak famotidin dan senyawa sejenis D famotidin tidak kurang dari 3,5.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan uji, Larutan baku dan Larutan identifikasi, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak berdasarkan waktu retensi pada Tabel 2. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji;  $r_s$  adalah respons puncak famotidin dari Larutan baku;  $C_s$  adalah kadar Famotidin BPFI dalam mg per ml Larutan baku;  $C_u$  adalah kadar famotidin dalam mg per ml Larutan uji dan  $F$  adalah faktor respons relatif (lihat Tabel 2). Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 2.

Tabel 2

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Famotidin	1,0	-	-
Senyawa sejenis D famotidin	1,1	1,0	0,3
Senyawa sejenis C famotidin	1,2	0,53	0,3
Famotidin sianamidin	1,4	0,71	0,2
Senyawa sejenis F famotidin	1,5	0,59	0,1
Famotidin amidin	1,6	0,53	0,2
Senyawa sejenis B famotidin	2,0	0,40	0,3
Senyawa sejenis E famotidin	2,1	1,0	0,3
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,1
Total Cemaran	-	-	1,0

### Perubahan

**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 80 ml asam asetat glasial P. Titrasi dengan larutan asam perklorat 0,1 N LV, menggunakan sistem elektroda anhidrat yang sesuai. Lakukan penetapan blangko dan buat koreksi jika perlu.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 16,87 mg  $C_8H_{15}N_7O_2S_3$

### Perubahan

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

### Tambahan monografi

#### TABLET KUNYAH FENITOIN Phenytoin Chewable Tablets

Tablet kunyah fenitoin 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.

**Baku pembanding** Fenitoin BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi].

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

### Disolusi <1231>

Dapar tris 0,05 M Larutkan 60,5 g tris(hidroksimetil)aminometan P dalam 6 liter air. Encerkan dengan air hingga 10 liter dan atur pH hingga

9,0 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*. Larutkan 100 g *natrium dodesil sulfat P* dalam 6 liter *dapar*. Tambahkan larutan ini ke dalam *dapar* yang telah dibuat.

*Media disolusi*: 900 ml *Dapar tris 0,05 M*

*Alat tipe 2*: 100 rpm

*Waktu*: 120 menit

Lakukan penetapan jumlah  $C_{15}H_{12}N_2O_2$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 3,0 mg per ml. Pipet sejumlah larutan, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai, buang 3 ml filtrat pertama. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*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  $C_{15}H_{12}N_2O_2$  yang terlarut.

*Toleransi* Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q)  $C_{15}H_{12}N_2O_2$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan <911>** Memenuhi syarat.

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

*Larutan trietilamin* Pipet 1 ml *trietilamin P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Fase gerak* Buat campuran air- *metanol P*- *asetonitril P*- *Larutan trietilamin*- *asam asetat P* (500:270:230:5:1), 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 0,5 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 250 mg *fenitoin*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 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*: efisiensi kolom tidak kurang dari 6500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang 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 jumlah dalam mg, *fenitoin*,  $C_{15}H_{12}N_2O_2$ , dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left( \frac{r_U}{r_S} \right)$$

*C* adalah kadar *Fenitoin 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.

**Penandaan** Pada etiket tertera tablet kunyah.

### **Tambahan monografi KAPSUL FENOFIBRAT Fenofibrate Capsules**

Kapsul *Fenofibrat* mengandung *fenofibrat*,  $C_{20}H_{21}ClO_4$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Fenofibrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* ( $C_{17}H_{15}ClO_4$  BM 318, 75).

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

**Disolusi <1231>**

*UJI 1*

*Media disolusi*: 1000 ml *natrium lauril sulfat 0,05 M*, awaudarakan

*Alat tipe 2*: 75 rpm

*Waktu*: 40 menit

Lakukan penetapan jumlah  $C_{20}H_{21}ClO_4$ , yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,001L mg per ml. *L* adalah kadar *fenofibrat* dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket.

**Larutan uji** Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285nm dan kolom berukuran 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak utama 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 untuk kapsul mengandung 67 mg; lebih kurang 5 µl untuk kapsul mengandung 134 atau 200 mg) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase  $C_{20}H_{21}ClO_4$  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 utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $V$  adalah volume Media disolusi, 1000 ml dan  $L$  adalah kadar fenofibrat dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket.

**Toleransi** Dalam waktu 40 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q)  $C_{20}H_{21}ClO_4$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

## UJI 2

**Media disolusi:** 900 ml *Dapar fosfat pH 6,8 ± 0,1* mengandung *pankreatin P* 0,1% dan *polisorbat 80 P* 2%. Awaudarkan dengan hampa udara.

**Alat tipe 2:** 75 rpm dengan singker

**Waktu:** 120 menit

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,001L mg per ml.  $L$  adalah kadar fenofibrat dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket. Gunakan *metanol P* dengan volume tidak lebih dari 10% volume labu untuk melarutkan fenofibrat.

**Larutan uji** Pipet 20 ml alikot, saring melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 2 ml filtrat pertama.

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah  $C_{20}H_{21}ClO_4$  yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 288 nm dengan menggunakan "flow cell" 0,1-cm dan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase  $C_{20}H_{21}ClO_4$  yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_u}{A_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{L}\right) \times V \times 100$$

$A_u$  dan  $A_s$  berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar fenofibrat dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket dan  $V$  adalah volume Media disolusi, 900 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $C_{20}H_{21}ClO_4$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

## UJI 3

**Media disolusi:** 1000 ml *natrium lauril sulfat P* 0,72%, awaudarkan

**Alat tipe 2:** 75 rpm dengan singker "three prongs"

**Waktu:** 30 menit

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, larutkan dalam metanol hingga kadar  $L/10$  mg per ml.  $L$  adalah kadar kapsul dalam mg yang tertera pada etiket. Pipet 10 ml larutan ini masukkan dalam labu tentukur 1000 ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

**Larutan uji** Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah  $C_{20}H_{21}ClO_4$  yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm dengan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase  $C_{20}H_{21}ClO_4$  yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_u}{A_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

$A_u$  dan  $A_s$  berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar fenofibrat dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket;  $D$  adalah faktor pengenceran *Larutan uji* dan  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 1000 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $C_{20}H_{21}ClO_4$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan <911>** Memenuhi syarat.

**Prosedur keseragaman kandungan**

*Larutan A*, *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Sistem kromatografi*, *Kesesuaian sistem* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

**Larutan uji persediaan** Masukkan 1 kapsul ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan A* lebih kurang 10-20% volume labu, dan aduk selama 20 menit untuk menghancurkan kapsul. Tambahkan *metanol P* lebih kurang 80% dari volume labu, sonikasi selama 10

menit, aduk selama 15 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Kadar fenofibrat dalam larutan lebih kurang 0,4–0,7 mg per ml.

*Larutan uji* Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 60–70 µg per ml. Saring larutan melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 5 ml filtrat pertama.

**Cemaran organik** [Catatan Gunakan *Larutan uji 2* untuk kapsul yang pada etiket tertera memenuhi syarat Disolusi Uji 2. Untuk sediaan lainnya gunakan *Larutan uji 1*.] Senyawa sejenis B fenofibrat tidak lebih dari 0,5%; cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan A* Larutkan sejumlah *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga kadar lebih kurang 136 mg per 1000 ml. Atur pH hingga  $2,9 \pm 0,05$  dengan penambahan larutan *asam fosfat P* (1 dalam 10).

*Fase gerak* Buat Campuran *metanol P-Larutan A* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 3,35 µg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,67 mg per ml dan 3,35 µg per ml.

*Larutan batas kuantitasi* Pipet sejumlah volume *Larutan baku* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* masing-masing lebih kurang 0,67 µg per ml.

*Larutan uji 1* Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 67 mg fenofibrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 80 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 10 menit dan aduk selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 5 ml filtrat pertama. Kadar larutan lebih kurang 0,67 mg per ml.

*Larutan uji 2* (Untuk kapsul yang pada etiket tertera memenuhi syarat disolusi Uji 2) Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Campur isi kapsul dan lelehkan dalam oven pada suhu 80° selama tidak kurang dari 30 menit dan homogenisasi. Biarkan sampel memadat. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang

67 mg fenofibrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 30 ml *metanol P* larutkan dengan bantuan pengocok mekanik selama tidak kurang dari 4 jam. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 1-2 ml filtrat pertama. Kadar larutan lebih kurang 0,67 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285nm dan kolom berukuran 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 kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara fenofibrat dan senyawa sejenis B fenofibrat tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom untuk senyawa sejenis B fenofibrat tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis, dan faktor ikutan senyawa sejenis B fenofibrat tidak lebih 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%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan batas kuantitasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “signal to noise” tidak kurang dari 10 untuk puncak fenofibrat.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis B fenofibrat dalam kapsul 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 senyawa sejenis B fenofibrat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar fenofibrat dalam mg per ml *Larutan uji* dari jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase cemaran lain dalam kapsul dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_S$  adalah respons puncak fenofibrat dari *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar fenofibrat dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Penetapan kadar** [Catatan Gunakan *Larutan uji persediaan 2* untuk kapsul yang pada etiket tertera memenuhi syarat disolusi Uji 2. Untuk sediaan lain, gunakan *Larutan uji persediaan 1*.] Lakukan

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

**Larutan A** Larutkan sejumlah *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga kadar lebih kurang 136 mg per 1000 ml. Atur pH hingga  $2,9 \pm 0,05$  dengan penambahan larutan *asam fosfat P* (1 dalam 10).

**Fase gerak** Buat campuran *metanol P*–*Larutan A* (4:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang  $67 \mu\text{g}$  per ml.

**Larutan uji persediaan 1** Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 67 mg fenofibrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 80 ml *Fase gerak* dan sonikasi selama 10 menit dan aduk selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

**Larutan uji persediaan 2 (untuk kapsul yang pada etiket tertera memenuhi syarat disolusi Uji 2)** Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Campur isi kapsul dan lelehkan dalam oven pada suhu  $80^\circ$  selama tidak kurang dari 30 menit dan homogenisasi. Biarkan sampel memadat. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 67 mg fenofibrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 30 ml *metanol P* larutkan dengan bantuan pengocok mekanik selama tidak kurang dari 4 jam. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

**Larutan uji** Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang  $67 \mu\text{g}$  per ml. Saring larutan melalui penyaring PVDF dengan porositas  $0,45 \mu\text{m}$ . Buang 5 ml filtrat pertama.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285nm dan kolom berukuran  $4,6 \text{ mm} \times 15 \text{ cm}$  berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel  $5 \mu\text{m}$ . 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 6000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak utama 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  $20 \mu\text{l}$ ) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenofibrat,  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$ , dalam serbuk kapsul 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 utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam  $\mu\text{g}$  per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar fenofibrat dalam  $\mu\text{g}$  per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

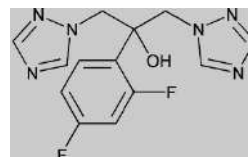
**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu ruang terkendali.

**Penandaan** Jika uji disolusi lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

### Tambahan monografi

#### FLUKONAZOL

#### Fluconazole



2,4-Difluoro-1',1'-bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzil alkohol [86386-73-4]

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$

BM 306,27

Flukonazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ , dihitung terhadap zat kering.

**Pemerian** Serbuk hablur putih atau hampir putih.

**Kelarutan** Sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol; larut dalam etanol dan dalam aseton; agak sukar larut dalam isopropanol dan dalam kloroform; sangat sukar larut dalam toluen.

**Baku Pembanding** *Flukonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya [*Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi*]. *Senyawa Sejenis A* *Flukonazol BPFI* ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_6\text{O}$  BM 355,33). *Senyawa Sejenis B* *Flukonazol BPFI* ( $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_6\text{O}$  BM 288,28). *Senyawa Sejenis C* *Flukonazol* ( $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_6$  BM 212,21). *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI* ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$  BM 408,95); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

#### Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 200 µg per ml dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Flukonazol BPFI*.

**Kejernihan dan warna larutan** Larutkan 5 g zat dalam 100 ml *metanol P*: larutan jernih dan tidak berwarna.

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

**Sisa Pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat.

**Besi** <331> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat dalam 5 ml *etanol P* dan tambahkan 5 ml air.

**Cemaran Organik** [Catatan Lakukan penetapan uji cemaran organik Uji 1 atau Uji 2 dan Uji 3.]

**UJI 1** Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

**Fase gerak** Buat campuran *asetonitril P*-air (20:80). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, *Senyawa Sejenis A Flukonazol BPFI*, *Senyawa Sejenis B Flukonazol BPFI*, dan *Senyawa Sejenis C Flukonazol BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 10 µg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B flukonazol dan senyawa sejenis C flukonazol tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif untuk masing-masing puncak tidak lebih dari 5,0%. [Catatan Waktu retensi senyawa sejenis A flukonazol, senyawa sejenis B flukonazol, senyawa sejenis C flukonazol dan flukonazol berturut-turut lebih kurang 4,9; 8,0; 8,5 dan 9,9 menit.]

**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 flukonazol, senyawa sejenis B flukonazol, senyawa sejenis C flukonazol dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak senyawa sejenis A flukonazol, senyawa sejenis B flukonazol atau senyawa sejenis C flukonazol pada *Larutan uji*;  $r_s$  adalah rata-rata respons puncak senyawa sejenis A flukonazol, senyawa sejenis B flukonazol atau senyawa sejenis C flukonazol dari penyuntikan ulang *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Senyawa Sejenis A Flukonazol BPFI*, *Senyawa Sejenis B Flukonazol BPFI* atau *Senyawa Sejenis C Flukonazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar flukonazol dalam mg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak cemaran lain dalam *Larutan uji*;  $r_s$  adalah rata-rata respons puncak flukonazol dari penyuntikan ulang pada *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar flukonazol dalam mg per ml *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 1:

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A Flukonazol	0,5	0,2
Senyawa sejenis B Flukonazol	0,81	0,1
Senyawa sejenis C Flukonazol	0,86	0,2
Flukonazol	1,0	-
Cemaran khusus	0,6	1,0
Masing-masing cemaran lain	-	0,1
Total cemaran yang tidak diketahui	-	0,3
Total cemaran	-	1,5

**UJI 2** Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

**Larutan A** Buat larutan *natrium asetat anhidrat P* 0,01 M. Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam asetat encer P*, saring dan awaudarakan.

**Larutan B** Gunakan *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan.

**Larutan C** Gunakan *metanol P*. Saring dan awaudarakan.



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

*Pengencer* campuran *metanol P-Larutan A* (16:84).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI* dan *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar flukonazol dan desasetil diltiazem hidroklorida berturut-turut 0,02 mg per ml dan 6 µg per ml.

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

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 261 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 10 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	80	5	15
10	80	5	15
20	30	55	15
23	30	55	15
25	80	5	15
30	80	5	15

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara puncak flukonazol dan puncak desasetil diltiazem hidroklorida tidak kurang dari 10,0; efisiensi kolom puncak analit tidak kurang dari 30.000 lempeng teoritis dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,4 untuk puncak flukonazol. [Catatan waktu retensi relatif puncak flukonazol dan desasetil diltiazem hidroklorida berturut-turut 1,0 dan 1,2.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

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

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak flukonazol dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar

flukonazol dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respon relatif seperti tertera pada *Tabel 2*. Masing-masing cemaran dan jumlah cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas
Cemaran tertentu	0,17-0,37	0,72	0,1
Cemaran tertentu	0,48-0,60	0,85	0,1
Cemaran tertentu	0,67-0,79	1,21	0,1
Cemaran tertentu	1,14-1,18	0,96	0,1
Cemaran tertentu	1,2-1,32	0,97	0,1
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,1
Total Cemaran	-	-	0,5

*UJI 3* 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).

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

*Larutan baku A* Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml (2%).

*Larutan baku B* Pipet sejumlah *Larutan baku A*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml (0,2 %).

*Larutan baku C* Pipet sejumlah *Larutan baku A*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml (0,1%).

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

*Penampak bercak A* Timbang sejumlah *perak nitrat P*, larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1,7 mg per ml.

*Penampak bercak B (Larutan kalium iodoplatinat)* Timbang 375 mg *asam kloroplatinat P*, larutkan dalam 5 ml *asam klorida 1 N*. Larutkan 5 g *kalium iodida P* dalam 50 ml air, simpan pada wadah terlindung cahaya. Buat campuran air-larutan kalium iodida-larutan asam kloroplatinat (20:9:1).

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku A*, *Larutan baku B*, *Larutan baku C* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak A* dan biarkan lempeng terpapar di bawah cahaya ultraviolet 365 nm selama 10-20 menit. Keringkan lempeng pada 80°-90° selama 20 menit, semprot dengan *Penampak bercak B*. Biarkan lempeng kering. Amati lempeng dan bandingkan intensitas bercak sekunder pada *Larutan uji* dengan bercak utama pada *Larutan baku*; tidak ada

bercak dari *Larutan uji* dengan harga  $R_f$  antara 0,10-0,25 dan 0,27-0,41 lebih besar atau lebih intensif dari *Larutan baku B* (0,2 %).

**Penetapan Kadar** Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 100 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan sistem elektroda anhidrat yang sesuai. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 15,31 mg flukonazol  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu dibawah 30°.

**Penandaan** Jika uji cemaran organik lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan.

### Tambahan monografi

#### INJEKSI FLUKONAZOL Flukonazole Injection

Injeksi Flukonazol adalah larutan steril flukonazol dalam pembawa yang sesuai, mengandung flukonazol,  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Flukonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya [*Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi*]. *Endotoksin BPFI*; [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi*]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

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

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat.

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,416 unit Endotoksin FI per mg.

**Syarat lain** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

**Cemaran organik** [*Catatan Berdasarkan proses sintesa, lakukan penetapan (a) Uji 1 dan Uji 2, atau (b) Uji 3, atau (c) Uji 4. Uji 3 direkomendasikan jika bistriazol keton dan epoksiflukonazol (lihat Tabel 2) merupakan cemaran potensial. Prosedur 4 direkomendasikan jika flukonazol bromohidrin dan*

*epoksiflukonazol (lihat Tabel 3) merupakan cemaran potensial.*]

**Uji 1 Untuk cemaran nonpolar** Cemaran nonpolar terbesar tidak lebih dari 0,1%. Jumlah cemaran nonpolar tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Dapar dan Pengencer** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

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

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

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

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

*Enceran larutan baku* Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 µg per ml.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah 1,4-benzokuinon dan *Flukonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 2,4 µg per ml dan 20 µg per ml.

**Larutan uji** Ukur saksama sejumlah larutan injeksi, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 261 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 10 cm yang 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	77	23
5	77	23
30	40	60
43	77	23
50	77	23

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak 1,4-benzokuinon dan flukonazol tidak kurang dari 5,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis untuk puncak flukonazol dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 untuk puncak flukonazol. [*Catatan Waktu retensi relatif untuk 1,4-benzokuinon dan flukonazol berturut-turut lebih kurang 0,5 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 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Enceran larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera



pada *Prosedur*: perbandingan respons puncak flukonazol *Larutan baku* terhadap *Enceran larutan baku* antara 8,0 dan 12,0.

*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. [Catatan Abaikan puncak yang tereluasi sebelum flukonazol, cemaran dengan waktu retensi relatif 2,00-2,12 dan 3,14-3,26 dan puncak yang kurang dari 0,02%. Cemaran yang diabaikan sudah diperhitungkan pada monografi zat aktif.] Hitung persentase cemaran nonpolar terbesar dalam injeksi, dengan rumus:

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

$r_I$  adalah respons puncak cemaran terbesar *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Flukonazol BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar flukonazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran. Hitung persentase cemaran nonpolar lain dalam injeksi dengan rumus:

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

$r_I$  adalah jumlah total respons puncak lain *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Flukonazol BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar flukonazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran.

*UJI 2 Untuk cemaran polar* Cemaran polar terbesar tidak lebih dari 0,1%. Jumlah cemaran polar tidak lebih dari 0,5%. Jumlah cemaran nonpolar dan polar lain *Uji 1* dan *Uji 2* tidak lebih dari 1,0%. [Catatan Abaikan puncak yang kurang dari 0,03%]. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Dapar, Pengencer, Fase gerak dan Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

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

*Enceran larutan baku* Pipet sejumlah *Larutan baku* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 µg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah larutan injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 261 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi

*L1* 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 puncak benzil alkohol dan flukonazol tidak kurang dari 1,8; efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis dan faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 1,5. [Catatan Waktu retensi relatif untuk benzil alkohol dan flukonazol berturut-turut lebih kurang 0,8 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 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Enceran larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan respons puncak flukonazol dari *Larutan baku* terhadap *Enceran Larutan baku* antara 8,0 dan 12,0.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur semua respons puncak. Perhatikan waktu retensi relatif senyawa sejenis flukonazol seperti pada *Tabel 1*. Hitung persentase cemaran polar terbesar dalam injeksi dengan rumus :

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

$r_I$  adalah respons puncak cemaran terbesar *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Flukonazol BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar flukonazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran. Hitung persentase cemaran nonpolar dalam injeksi dengan rumus:

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

$r_I$  adalah jumlah total respons puncak lain *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Flukonazol BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar flukonazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran. [Catatan Abaikan cemaran garam aminoflukonazol kuaternari, isomer flukonazol dan diol flukonazol pada *Tabel 1* pada rumus ini, cemaran yang diabaikan sudah diperhitungkan pada monografi zat aktif.]

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif
Hidroksimetilfurfural (jika ada dekstrosa)	0,22-0,28
Garam Aminoflukonazol kuaternari	0,30-0,36
Cemaran tidak teridentifikasi (jika ada dekstrosa)	0,37-0,43
Isomer flukonazol	0,47-0,59
Flukonazol diol	0,68-0,74
Sikloheksanon*	0,77-0,83
Flukonazol	1,0

\* Proses cemaran yang berhubungan dengan sediaan obat yang dikemas dalam kantong.

*UJI 3* Cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 2. Jumlah cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Dapar* Timbang 0,63 g amonium format P, larutkan dalam 1000 ml air.

*Fase gerak* Buat campuran asetonitril P-Dapar (14:86). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. [Catatan Gunakan asetonitril kurang lebih 14% volume labu dan jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan.]

*Larutan sensitivitas* Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 µg per ml.

*Larutan uji* Buat larutan setara dengan 2 mg per ml flukonazol dalam larutan *natrium klorida P* 0,9%.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “signal to noise” tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih 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 dalam injeksi dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak flukonazol dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar flukonazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Bistriazol keton	0,13	0,2
Isomer flukonazol	0,5	0,2
Flukonazol	1,0	-
Epoksiflukonazol	2,6	0,2
Masing-masing cemaran lain	-	0,2

*UJI 4* Cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 3. Jumlah cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Dapar* Buat larutan *natrium fosfat dibasa heptahidrat P* dengan kadar 13,4 g per liter, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

*Fase gerak* Buat campuran asetonitril P-Dapar (26:74). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

*Larutan uji* Buat larutan setara dengan 2 mg per ml flukonazol dalam larutan *natrium klorida P* 0,9%.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama 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 semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam injeksi dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak flukonazol dari

*Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar flukonazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel 3

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Garam Aminoflukonazol kuaternari	0,57	0,74	0,1
Isomer flukonazol	0,68	0,93	0,1
Flukonazol diol	0,91	1,3	0,1
Flukonazol	1,0	1,0	-
Flukonazol bromohidrin	2,58	1,1	0,1
Epoksiflukonazol	2,59	0,90	0,1
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,1

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

*Dapar* Buat larutan *natrium asetat P* dengan kadar 0,82 g per liter, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam asetat 1 N*.

*Pengencer* Campuran *metanol P-Dapar* (20:80).

*Larutan A* Campuran *metanol P-Dapar* (5:95).

*Larutan B* Campuran *asetonitril P-metanol P* (60:40)

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang sejumlah benzil alkohol dan *Flukonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,04 mg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah larutan injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 261 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 10 cm yang 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	80	20
9	80	20
15	15	85
18	80	20
25	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak benzil alkohol dan flukonazol tidak kurang dari 1,8; efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis untuk flukonazol dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 untuk flukonazol. [Catatan Waktu retensi relatif untuk benzil alkohol dan flukonazol berturut-turut lebih kurang 0,8 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 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 flukonazol,  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ , dalam injeksi 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 *Flukonazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar flukonazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan pada suhu ruang terkendali.

**Penandaan** Jika uji cemaran organik lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan.

### Tambahan monografi

#### TABLET FLUKONAZOL

##### Flukonazole Tablets

Tablet Flukonazol mengandung flukonazol,  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Flukonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi].

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

#### Disolusi <1231>

##### UJI 1

*Media disolusi* : 500 ml air (900 ml untuk tablet flukonazol dengan kekuatan lebih dari 100 mg)

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 45 menit

Lakukan penetapan jumlah  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml, jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan. Encerkan sejumlah larutan secara kuantitatif dengan *Media disolusi* hingga mendekati kadar *Larutan uji*.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45  $\mu m$ .

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20  $\mu l$ ) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flukonazol,  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ , yang terlarut dari jumlah yang tertera pada etiket, dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak flukonazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar flukonazol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket dan  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 500 ml atau 900 ml.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

## UJI 2

*Media* : 900 ml air (untuk semua kekuatan tablet)

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 45 menit

Lakukan penetapan jumlah  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Fase gerak* Buat campuran air-asetonitril P (4:1).

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

*Larutan baku* Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar ( $L/900$ ) mg per ml dengan  $L$  adalah kadar zat aktif yang tertera pada etiket.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm, dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5  $\mu m$ . Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50  $\mu l$ ) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flukonazol ( $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ ) yang terlarut dari jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak flukonazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar flukonazol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket dan  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 900 ml.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 75% (Q) ( $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ ) dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan <911>** Memenuhi syarat.

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

*Dapar* Buat larutan *natrium asetat anhidrat* 0,01 M, atur pH hingga 5.0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

*Fase gerak* Buat campuran *metanol P*-asetonitril *P*-*Dapar* (20:10:70). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu, lakukan sonikasi. Larutan mengandung flukonazol 1,0 mg per ml. [Catatan Perbandingan air dan *Fase gerak* lebih kurang 5:95.]

*Larutan baku* Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama tidak kurang dari 5 tablet, dan dispersikan dalam sejumlah air, jika perlu sonikasi. Tambahkan sejumlah *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit dan kocok selama 30 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar antara 1 dan 4 mg per ml, dan campur. [Catatan Perbandingan air dan *Fase gerak*

lebih kurang 5:95.] Sentrifus sebagian campuran, saring dan encerkan bening secara kuantitatif dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 261 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 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 puncak analit tidak kurang dari 1100 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flukonazol ( $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ ) dalam tablet 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 flukonazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Flukonazol BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar flukonazol dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

**Penandaan** Jika uji disolusi lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

### Tambahan monografi

#### KRIM FLUOSINOLON ASETONIDA Fluocinolone Acetonide Cream

Krim Fluosinolon Asetonida mengandung fluosinolon asetonida,  $C_{24}H_{30}F_2O_6$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Fluosinolon Asetonida BPFI*; bentuk anhidrat, higroskopis, lakukan pengerjaan di tempat kering. Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.] *Noretindron BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

**Fase gerak** Campuran kloroform *P*-dietilamin *P* (2:1).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan kloroform *P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

**Larutan uji** Timbang sejumlah krim setara dengan lebih kurang 0,5 mg fluosinolon asetonida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5 ml air dan 10 ml kloroform *P*, kocok dan sentrifus. Ambil dan buang lapisan air, tambahkan 10 ml air ke dalam tabung, kocok dan sentrifus. Keringkan lebih kurang 2 ml ekstrak kloroform dengan bantuan 200 mg *natrium sulfat anhidrat P*. Gunakan ekstrak kloroform kering.

**Volume penotolan** 50 µl.

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

**Isi minimum** <861> Memenuhi syarat.

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

**Fase gerak** Buat campuran air-asetonitril *P* (5:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan baku internal** Timbang saksama sejumlah *Noretindron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 300 µg per ml. Pipet 5 ml larutan, 6 ml *Larutan baku internal* dan 15 ml air, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur. Larutan mengandung fluosinolon asetonida dengan kadar 30 µg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 0,75 mg fluosinolon asetonida, larutkan dalam 10 ml *asetonitril P* dengan pemanasan di atas tangas uap. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur 25-ml dengan bantuan tiga kali *asetonitril P* tiap kali 2 ml. Tambahkan 3,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml air, dinginkan dan campur. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur dan dinginkan dalam tangas es. Sentrifus atau saring campuran untuk mendapatkan larutan jernih.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 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*: resolusi, *R*, antara puncak noretindron dan fluosinolon asetonida tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam

kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, fluosinolon asetonida,  $C_{24}H_{30}F_2O_6$ , dalam krim dengan rumus:

$$0,025C \left( \frac{R_U}{R_S} \right)$$

$C$  adalah kadar *Fluosinolon Asetonida BPFI* dalam  $\mu\text{g}$  per ml *Larutan baku*;  $R_U$  dan  $R_S$  berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fluosinolon asetonida terhadap noretindron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

### Tambahan monografi

#### SALEP FLUOSINOLON ASETONIDA Fluocinolone Acetonide Ointment

Salep Fluosinolon Asetonida mengandung fluosinolon asetonida,  $C_{24}H_{30}F_2O_6$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Fluosinolon Asetonida BPFI*; bentuk anhidrat, higroskopis, lakukan pengerjaan di tempat kering. Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu  $105^\circ$  selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Pada etiket mencantumkan bentuk anhidrat. *Noretindron BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

**Fase gerak** Campuran kloroform *P*-dietilamin *P* (2:1).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan kloroform *P* hingga kadar lebih kurang  $50 \mu\text{g}$  per ml.

**Larutan uji** Lakukan pengeringan 10,0 ml *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar* hingga kering, dan larutkan residu dalam 1 ml kloroform *P*.

**Volume penotolan** 50  $\mu\text{l}$ .

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

**Isi minimum** <861> Memenuhi syarat.

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

**Fase gerak** Buat campuran air-asetonitril *P* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan baku internal** Timbang saksama sejumlah *Noretindron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang  $850 \mu\text{g}$  per ml.

**Enceran larutan baku internal** Pipet 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 250-ml. Encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan asetonitril *P* hingga kadar lebih kurang  $200 \mu\text{g}$  per ml. Pipet 10 ml larutan, 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Larutan mengandung fluosinolon asetonida dengan kadar  $20 \mu\text{g}$  per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 0,7 mg fluosinolon asetonida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga beralas bulat 50 ml. Tambahkan 35 ml *Enceran larutan baku internal*, emulsifikasi menggunakan "ultrasonic probe" dan sentrifus. Gunakan beningan.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 50 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*: resolusi,  $R$ , antara puncak noretindron dan fluosinolon asetonida tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 1,5%.

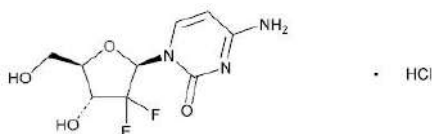
**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, fluosinolon asetonida,  $C_{24}H_{30}F_2O_6$ , dalam salep dengan rumus:

$$0,035C \left( \frac{R_U}{R_S} \right)$$

$C$  adalah kadar *Fluosinolon Asetonida BPFI* dalam  $\mu\text{g}$  per ml *Larutan baku*;  $R_U$  dan  $R_S$  berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fluosinolon asetonida terhadap noretindron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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



**Tambahan monografi****GEMSITABIN HIDROKLORIDA**  
**Gemcitabine Hydrochloride**

2'-Deoksi-2',2'-difluorositidin monohidroklorida ( $\beta$ -isomer) [122111-03-9]

$C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$

BM 299,66

Gemcitabin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 101,5%  $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ , dihitung seperti apa adanya.

[Perhatian gemcitabin hidroklorida berpotensi sitotoksik, penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah partikel terhirup dan terpapar pada kulit].

**Pemerian** Padatan putih hingga hampir putih.

**Kelarutan** Larut dalam air; sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam etanol dan pelarut organik polar.

**Baku pembanding** *Gemcitabin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin [Peringatan Dapat menyebabkan kanker dan berbahaya pada sistem reproduksi.] *Sitosin BPFI* ( $C_4H_5N_3O$  BM 111,10); 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, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku

**Identifikasi**

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

B. Larutan menunjukkan reaksi Klorida seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**pH** <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 10 mg per ml.

**Rotasi optik** <1081> Antara +43° dan +50°; lakukan penetapan pada 20° menggunakan larutan zat 10 mg per ml.

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

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

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat. Jika pada etiket tertera bahwa gemcitabin hidroklorida steril, lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan Membran* dalam *Uji Sterilitas Sediaan*.

**Endotoksin bakteri** <201> Jika pada etiket tertera gemcitabin hidroklorida steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan injeksi, tidak lebih dari 0,05 unit Endotoksin FI per mg gemcitabin.

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

*Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan A* Gunakan *Fase gerak* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan B* Gunakan metanol P.

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Gemcitabin Hidroklorida BPFI* dan *Sitosin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 2  $\mu$ g per ml.

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

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Fase gerak A (%)	Fase gerak B (%)
0	97	3
8	97	3
13	50	50
20	50	50
25	97	3

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak gemcitabin  $\alpha$ -anomer dan gemcitabin tidak kurang dari 8,0; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 untuk puncak gemcitabin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20  $\mu$ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase sitosin dalam gemcitabin hidroklorida 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 sitosin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Sitosin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar gempitabin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase masing-masing cemaran selain sitosin dalam gempitabin hidroklorida dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran *Larutan uji*;  $r_S$  adalah respons puncak gempitabin hidroklorida *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Gempitabin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar gempitabin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*. Abaikan puncak dengan respons kurang dari 0,02%. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel sebagai berikut:

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Sitosin	0,4	0,1
Gempitabin $\alpha$ -anomer	0,7	0,1
Gempitabin	1,0	-
Masing- masing cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	0,2

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

**Fase gerak** Buat larutan natrium fosfat monobasa P 13,8 g per liter, tambahkan 2,5 ml asam fosfat P. Saring dan awaudarakan. [Catatan pH larutan ini lebih kurang 2,4-2,6]

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Gempitabin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama 10 mg Gempitabin Hidroklorida BPFI, masukkan ke dalam vial, tambahkan 4 ml campuran kalium hidroksida P dalam metanol P dengan kadar 168 mg per ml, tutup rapat dan sonikasi. Panaskan pada suhu 55° selama 6-16 jam, biarkan dingin. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, bilas dengan asam fosfat P 1%, encerkan dengan asam fosfat P 1% sampai tanda. [Catatan Larutan mengandung gempitabin  $\alpha$ -anomer dengan kadar 0,02 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 275 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel

5  $\mu$ m. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: resolusi,  $R$ , antara puncak gempitabin  $\alpha$ -anomer dan gempitabin tidak kurang dari 8,0 dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 untuk gempitabin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. [Catatan Waktu retensi relatif gempitabin  $\alpha$ -anomer dan gempitabin masing-masing adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0.]

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20  $\mu$ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase gempitabin hidroklorida,  $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ , 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 gempitabin hidroklorida *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Gempitabin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar gempitabin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Penandaan** Jika dimaksudkan untuk digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus tercantum steril atau harus dilakukan proses sterilisasi dalam pembuatan sediaan injeksi.

### Tambahan monografi

#### GEMPITABIN UNTUK INJEKSI Gemcitabine for Injection

Gempitabin untuk Injeksi mengandung gempitabin hidroklorida, setara dengan gempitabin,  $C_9H_{11}F_2N_3O_4$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Perhatian Gempitabin hidroklorida berpotensi sitotoksik.]

**Baku pembanding** Gempitabin Hidroklorida BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin [Peringatan Dapat menyebabkan kanker dan berbahaya pada sistem reproduksi.] Sitosin BPFI ( $C_4H_5N_3O$  BM 111,10); 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, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

### Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 16 µg per ml dalam *Medium* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Gemcitabin Hidroklorida BPFI*. *Medium* dibuat dengan cara melarutkan 13,8 g *natrium fosfat monobasa P* dan 2,5 ml *asam fosfat P* dalam 1000 ml air (dapat fosfat 0,14 M dengan pH 2,5).

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

**pH** <1071> Antara 2,7 dan 3,3; lakukan penetapan menggunakan larutan 40 mg per ml gemcitabin dalam *natrium klorida P* 0,9%.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan membran dalam Uji Sterilitas Sediaan*.

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,05 unit Endotoksin FI per mg gemcitabin.

**Bahan partikulat dalam injeksi** <751> Memenuhi syarat untuk injeksi volume kecil.

**Kejernihan larutan** <881> Tidak lebih dari 10 NTU.

*Larutan uji* Larutkan zat dengan pelarut yang sesuai hingga diperoleh kadar seperti yang direkomendasikan pada etiket.

*Prosedur* Lakukan penetapan kekeruhan dengan membandingkan larutan injeksi tidak lebih dari 15 menit setelah direkonstitusi terhadap pembandingan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat *Keseragaman bobot*.

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

*Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan A* Gunakan *Fase gerak* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan B* Gunakan *metanol P*.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Gemcitabin Hidroklorida BPFI* dan *Sitosin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing 2 µg per ml.

*Larutan uji* Rekonstitusi *Gemcitabin untuk injeksi* dalam sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai

dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. Encerkan sejumlah volume yang diukur saksama dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	97	3
8	97	3
13	50	50
20	50	50
25	97	3

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak gemcitabin α-anomer dan gemcitabin tidak kurang dari 8,0 dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 untuk puncak gemcitabin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang 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. Hitung persentase sitosin dalam gemcitabin hidroklorida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{263,20}{299,66}\right) \times 100$$

*r<sub>U</sub>* dan *r<sub>S</sub>* berturut-turut adalah respons puncak sitosin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C<sub>S</sub>* adalah kadar *Sitosin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C<sub>U</sub>* adalah kadar gemcitabin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 263,20 dan 299,66 berturut-turut adalah bobot molekul gemcitabin dan gemcitabin hidroklorida. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam larutan injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{263,20}{299,66}\right) \times 100$$

*r<sub>i</sub>* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; *r<sub>S</sub>* adalah respons puncak gemcitabin dalam *Larutan baku*; *C<sub>S</sub>* adalah kadar *Gemcitabin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C<sub>U</sub>* adalah kadar gemcitabin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 263,20 dan 299,66 berturut-turut adalah bobot molekul gemcitabin dan gemcitabin hidroklorida. Abaikan puncak dengan respons puncak kurang dari 0,02%. Masing-masing cemaran dan total cemaran

tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

**Tabel**

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Sitosin	0,4	0,1
Gemsitabin $\alpha$ -anomer	0,7	0,1
Gemsitabin	1,0	-
Masing- masing cemaran lain	-	0,2
Total cemaran	-	0,3

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

**Fase gerak** Buat larutan *natrium fosfat monobasa P* 13,8 g per liter, tambahkan 2,5 ml *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. [Catatan *pH* larutan ini lebih kurang 2,4-2,6.]

**Larutan baku** Timbang saksama *Gemsitabin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama 10 mg *Gemsitabin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam vial kecil, tambahkan 4 ml campuran *kalium hidroksida P* dalam *metanol P* dengan kadar 168 mg per ml, tutup rapat dan sonikasi. Panaskan pada suhu 55° selama 6-16 jam, biarkan dingin. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat P* 1% sampai tanda. [Catatan *Larutan mengandung gemsitabin  $\alpha$ -anomer dengan kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.*]

**Larutan uji** Rekonstitusi *Gemsitabin* untuk injeksi dalam sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. Encerkan sejumlah volume yang diukur saksama dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5  $\mu$ m. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *gemsitabin  $\alpha$ -anomer* dan *gemsitabin* tidak kurang dari 8,0 dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. [Catatan *Waktu retensi relatif gemsitabin  $\alpha$ -anomer dan gemsitabin berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0.*]

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20  $\mu$ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase

*gemsitabin* dalam injeksi berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$\left( \frac{r_U}{r_S} \right) \left( \frac{C_S}{C_U} \right) \left( \frac{263,20}{299,66} \right) \times 100$$

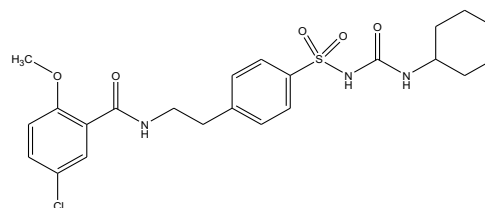
$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak *gemsitabin* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Gemsitabin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar *gemsitabin* dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 263,20 dan 299,66 berturut-turut adalah bobot molekul *gemsitabin* dan *gemsitabin hidroklorida*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah untuk *Padatan steril* seperti yang tertera pada *Injeksi*. Simpan pada suhu ruang terkendali. Setelah direkonstitusi, tidak boleh disimpan dalam lemari pendingin.

## GLIBENKLAMIDA

### Gliburida

### Glibenclamide



1-[[p-[2-(5-Kloro-o-anisamido)etil]fenil]sulfonil]-3-sikloheksilurea [10238-21-8]

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

BM 494,0

### Perubahan

Glibenklamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, dihitung terhadap zat kering.

**Pemerian** Serbuk hablur putih atau hampir putih.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam metilen klorida; sukar larut dalam etanol dan metanol.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Glibenklamida BPFI (Gliburida BPFI)*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

### Perubahan

#### Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan

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

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

#### Hilangkan persyaratan

C. Lakukan pengujian menggunakan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Fase gerak* Campuran etanol *P*-asam asetat glasial *P*-sikloheksana *P*-metilen klorida *P* (5:5:45:45).

*Penjerap* Campuran silika gel GF<sub>254</sub>.

*Pelarut* Campuran metanol *P*-metilen klorida *P* (1:1).

*Larutan uji* Timbang sejumlah zat dan larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 1 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang sejumlah *Glibenklamida BPFI* dan larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 1 mg per ml.

*Prosedur* Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Ukuran dan harga *R<sub>F</sub>* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

D. Larutkan 20 mg zat dalam 2 ml asam sulfat *P*. *Larutan* tidak berwarna dan menunjukkan fluoresensi biru pada cahaya ultraviolet 365 nm. Larutkan 0,1 g *kloral hidrat P* dalam larutan tersebut. Dalam waktu lebih kurang 5 menit, warna berubah menjadi kuning dan setelah 20 menit berubah menjadi kecoklatan.

#### Hilangkan persyaratan

**Jarak lebur** <1021> Antara 169° dan 174°.

#### Perubahan

**Logam berat** <371> *Metode III* Tidak lebih dari 2 bpj.

#### Perubahan

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 6 jam hingga bobot tetap.

#### Perubahan

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,5%.

#### Hilangkan persyaratan

**Senyawa sejenis** Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Larutan A* Buat campuran 20 ml larutan *trietilamina P* (101,8 g/l yang baru didestilasi dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat *P*) dan 50 ml *asetonitril P*. Encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Larutan B* Buat campuran *Larutan A*-air-*asetonitril P* (20:65:915).

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

*Larutan uji* Buat larutan dalam metanol *P* yang mengandung 2,5 mg zat per ml. Gunakan segera.

*Larutan baku 1* Timbang lebih kurang 5 mg *Cemaran A Glibenklamida BPFI* dan 5 mg *Cemaran B Glibenklamida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 20-ml dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

*Larutan baku 2* Encerkan 2 ml *Larutan uji* dengan metanol *P* hingga 100 ml. Pipet 5 ml larutan ini dan encerkan dengan metanol *P* hingga 50 ml.

*Larutan baku 3* Timbang 5 mg *Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan metanol *P* dan tambahkan 2 ml *Larutan uji*, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini dan encerkan dengan metanol *P* hingga 10 ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi dengan basa dan “*endcapped*” dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-15	45	55
15-30	45→5	55→95
30-40	5	95
40-41	5→45	95→55
41-55	45	55

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 3* dan rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak glibenklamida lebih kurang 5 menit; waktu retensi relatif cemaran A glibenklamida dan cemaran B glibenklamida berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 0,6; resolusi, *R*, antara puncak glibenklamida dan gliklazida lebih kurang 5,0.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Tidak lebih dari 0,5% cemaran A atau respons puncak cemaran A *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak cemaran A *Larutan baku 1*; tidak lebih dari 0,5% cemaran B atau respons puncak cemaran B *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak cemaran B *Larutan baku 1*; tidak lebih dari 0,2% cemaran lain dihitung terhadap *Larutan baku 2* atau respons puncak cemaran lain *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak cemaran lain *Larutan baku 2*; tidak lebih dari 2 puncak *Larutan uji* mempunyai respons yang lebih besar dari setengah respons puncak utama *Larutan baku 2* atau tidak lebih dari 0,1%. Tidak lebih dari 0,5% jumlah cemaran atau tidak lebih dari 2,5 kali respons puncak utama *Larutan baku 2*; abaikan puncak yang lebih kecil dari 0,25 respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,05%).

### Tambahkan persyaratan

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

**Fase gerak** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

**Larutan uji** Timbang saksama 10 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 10 ml *asetonitril P*, kocok sampai larut, tambahkan 4 ml air, campur.

**Sistem kromatografi** 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 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis.

**Prosedur** Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus :

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dan  $r_T$  adalah jumlah semua respons puncak; tidak lebih dari 1,5% untuk tiap cemaran yang tereluasi sebelum glibenklamida; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,5%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%.

### Perubahan

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

**Fase gerak** Timbang 2,6 g amonium fosfat monobasa *P*, larutkan dalam 450 ml air. Tambahkan 550 ml *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu, atur pH hingga 5,25±0,30 dengan penambahan asam fosfat *P* atau natrium hidroksida *P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Larutan baku internal** Timbang saksama sejumlah progesteron, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 0,2 mg per ml.

**Larutan baku** Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Glibenklamida BPFI*, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, kocok kuat sampai larut. Tambahkan 4,0 ml air, campur.

**Larutan uji** Timbang saksama 10 mg zat, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, kocok kuat sampai larut. Tambahkan 4,0 ml air, campur.

**Sistem kromatografi** Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi

relatif puncak glibenklamida dan progesteron berturut-turut adalah 0,4 dan 1,0; resolusi,  $R$ , antara puncak glibenklamida dan progesteron tidak kurang dari 5,0; 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 jumlah dalam mg *Glibenklamida*,  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ , dengan rumus :

$$W_s \left( \frac{R_u}{R_s} \right)$$

$W_s$  adalah bobot *Glibenklamida BPFI* dalam mg *Larutan baku*;  $R_u$  dan  $R_s$  berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

## TABLET GLIBENKLAMIDA

### Tablet Gliburida

#### Glibenclamide Tablets

### Perubahan

Tablet *Glibenklamida* mengandung *Glibenklamida*,  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Glibenklamida BPFI (Gliburida BPFI)*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Glibenklamida BPFI* ( $C_{16}H_{17}ClN_2O_4S$  BM 368, 83).

### Perubahan

#### Identifikasi

A. Zat uji dibuat dengan cara sebagai berikut: timbang sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 15 mg glibenklamida, tambahkan 30 ml *asetonitril P*, kocok. Saring dan uapkan filtrat sampai kering. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam. Spektrum serapan inframerah zat uji yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Glibenklamida BPFI*.

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

## Perubahan

### Disolusi <1231>

#### UJI 1 ("nonmicronized")

*Media disolusi:* 500 ml dapar borat 0,05 M pH 9,5 (dibuat dari 381,5 g *natrium borat P* dan 19,1 g *natrium hidroksida P* dalam 20 liter air, atur pH hingga  $9,5 \pm 0,1$  dengan penambahan *asam fosfat P*.)

*Alat tipe 2:* 75 rpm

*Waktu:* 45 menit

Lakukan penetapan jumlah  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P*-air (1:1) yang mengandung *asam fosfat P* 4,0 ml per liter larutan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Glibenklamida BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi*, sonikasi selama 25 menit. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar 0,15 mg per ml.

*Larutan baku* Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar 0,003 mg per ml (untuk tablet yang mengandung 1,5 mg); 0,006 mg per ml (untuk tablet yang mengandung 3,0 mg); 0,009 mg per ml (untuk tablet yang mengandung 4,5 mg); dan 0,012 mg per ml (untuk tablet yang mengandung 6,0 mg).

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45  $\mu m$ .

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10  $\mu m$ . 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 puncak utama tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 3,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50  $\mu l$ ) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase glibenklamida ( $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ ) yang terlarut dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Glibenklamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah jumlah glibenklamida dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket;  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 500 ml.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q)  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### UJI 2 ("micronized")

*Media disolusi:* 900 ml dapar fosfat 0,05 M pH 8,5 (dibuat dari 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dan 1,99 g *natrium hidroksida P* dalam 1 liter air, atur pH hingga  $8,5 \pm 0,05$  dengan penambahan *asam fosfat P* encer atau *natrium hidroksida P* encer.)

*Alat tipe 2:* 50 rpm.

*Waktu:* 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P*-air yang mengandung 5 g per liter *amonium fosfat monobasa P* (480:520). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama lebih kurang 67 mg *Glibenklamida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dalam 40 ml *metanol P*, sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

*Larutan baku* Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar 0,0017 mg per ml (untuk tablet yang mengandung 1,5 mg); 0,0034 mg per ml (untuk tablet yang mengandung 3 mg); 0,0047 mg per ml (untuk tablet yang mengandung 4,5 mg); dan 0,0067 mg per ml (untuk tablet yang mengandung 6 mg).

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5  $\mu m$ .

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 10  $\mu m$ . 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 puncak utama 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 50  $\mu l$ ) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase glibenklamida ( $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ ) yang terlarut dengan rumus

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Glibenklamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah jumlah glibenklamida dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket;  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 900 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

### UJI 3 ("micronized")

**Media disolusi:** 900 ml dapar fosfat 0,05 M pH 7,5 (dibuat dari 40,8 g kalium fosfat monobasa P dan 9,4 g natrium hidroksida P dalam 6 liter air, atur pH hingga  $7,5 \pm 0,01$  dengan penambahan natrium hidroksida P encer.)

**Alat tipe 2:** 50 rpm.

**Waktu:** 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Fase gerak** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Pengencer** Buat campuran asetonitril P–air (5:1).

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah *Glibenklamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,67 mg per ml.

**Larutan baku** Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar 6,7 µg per ml.

**Larutan uji** Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L7. 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 penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 75 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase glibenklamida ( $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ ) yang terlarut dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Glibenklamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah jumlah glibenklamida dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket;  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 900 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

### UJI 4 ("non micronized")

**Media disolusi:** 900 ml dapar borat 0,05 M pH 8,0 dengan setiltrimetilamonium bromida 0,014 M (dibuat

dari 180,0 g setiltrimetilamonium bromida P; 55,6 g asam borat P; 67,1 g kalium klorida P dan 2,8 g natrium hidroksida P dalam 1500 ml air pada suhu 50° sambil diaduk selama beberapa jam, dinginkan sampai suhu ruang, encerkan dengan air sampai 2000 ml, atur pH hingga  $8,0 \pm 0,05$  dengan penambahan asam klorida encer P atau natrium hidroksida LP. Pipet 50 ml larutan tersebut, encerkan dengan air hingga 900 ml).

**Alat tipe 1:** 50 rpm.

**Waktu:** 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Fase gerak** Buat campuran asetonitril P–air (11:9) yang mengandung 5,2 g amonium fosfat monobasa P setiap 2 liter. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah *Glibenklamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar 0,27 mg per ml.

**Larutan baku** Pipet 1 ml larutan *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan ini mengandung 2,7 µg per ml.

**Larutan uji** Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 5 µm.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L7. 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 puncak utama 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 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase glibenklamida ( $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ ) yang terlarut dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Glibenklamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah jumlah glibenklamida dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket;  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 900 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

**UJI 5 ("micronized")**

**Media disolusi:** 900 ml dapar fosfat 0,05 M pH 7,5 (dibuat dari 40,8 g kalium fosfat monobasa P dan 9,4 g natrium hidroksida P dalam 6 liter air), atur pH hingga  $7,5 \pm 0,01$  dengan penambahan natrium hidroksida LP.

**Alat tipe 2:** 50 rpm.

**Waktu:** 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Fase gerak, Pengencer, Sistem kromatografi, dan Prosedur** Lakukan seperti tertera pada Uji 3.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Glibenklamida BPFI, larutkan dan encerkan dengan Media disolusi hingga kadar lebih kurang sama dengan kadar Larutan uji.

**Larutan uji** Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai. Jika perlu encerkan dengan Media disolusi.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Hilangkan persyaratan****Senyawa sejenis**

**Larutan baku 1** Timbang saksama sejumlah serbuk tablet mengandung 20 mg glibenklamida, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 5 ml campuran diklorometan *p*-aseton P (20:10). Uapkan kumpulan ekstrak sampai kering pada suhu tidak lebih dari 40° pada tekanan (2kPa) 15,04 mmHg. Larutkan residu dalam 4 ml campuran kloroform *P*-metanol P (1:1).

**Larutan baku 2** Larutan 4-[2-(5-Kloro-2-metoksibenzamido)etil]benzensulfonamida BPFI 0,012% dalam campuran kloroform *P*-metanol P (1:1).

**Larutan baku 3** Larutan Metil *N*-4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil]benzensulfonilkarbamat BPFI 0,0020% dalam campuran kloroform *P*-metanol P (1:1).

**Larutan baku 4** Larutan Glibenklamida BPFI 0,5% dalam campuran kloroform *P*-metanol P (1:1).

**Prosedur** Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan baku 1, Larutan baku 2, Larutan baku 3 dan Larutan baku 4 pada lempeng kromatografi silika gel GF<sub>254</sub>. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak campuran kloroform *P*-sikloheksana *P*-etanol *P*-asam asetat glasial P (45:45:5:5) hingga merambat 15 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng dan biarkan mengering di udara, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Tiap bercak yang sesuai dengan 4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil]benzensulfonamida dan metil *N*-4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil]benzensulfonilkarbamat dari Larutan baku 1 tidak lebih intensif dari masing-masing bercak yang diperoleh dari Larutan baku 2 dan Larutan baku 3.

**Tambahkan persyaratan**

**Cemaran organik** Tidak lebih dari 5,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Fase gerak** Larutkan sejumlah 0,087 g kalium fosfat dibasa P dan 0,612 g kalium fosfat monobasa P dalam 550 ml air untuk mendapatkan larutan dengan pH  $6,00 \pm 0,05$ . Tambahkan 450 ml metanol P.

**Pengencer** Buat larutan 0,871 g kalium fosfat dibasa P dalam 550 ml air, encerkan dengan metanol P hingga 1 liter.

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah Glibenklamida BPFI dan Senyawa Sejenis A Glibenklamida BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar masing-masing 0,1 mg per ml.

**Larutan baku** Pipet sejumlah volume Larutan baku persediaan, encerkan dengan Fase gerak hingga kadar masing-masing 0,0004 mg per ml. Larutan ini stabil selama 48 jam jika disimpan pada suhu ruang.

**Larutan uji** Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 20 mg glibenklamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 80 ml Pengencer, sonikasi selama 15 menit, kocok selama 10 menit. Encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Sentrifus sejumlah larutan, gunakan beningan. Larutan ini stabil selama 14 jam jika disimpan pada suhu ruang.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. 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 glibenklamida dan senyawa sejenis A glibenklamida tidak kurang dari 15; simpangan baku relatif untuk senyawa sejenis A glibenklamida pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5 %. [Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A glibenklamida dan glibenklamida lebih kurang 0,3 dan 1,0.]

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A glibenklamida dalam serbuk tablet 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 senyawa sejenis A glibenklamida dalam Larutan uji dan Larutan baku;  $C_S$  adalah kadar Senyawa Sejenis A Glibenklamida BPFI dalam mg per ml Larutan baku;  $C_U$  adalah kadar glibenklamida dalam mg per ml Larutan uji.



### Hilangkan persyaratan

**Keseragaman kandungan** Tablet yang mengandung glibenklamida 5 mg atau kurang, memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*: Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan uji** Serbukkan satu tablet, tambahkan dengan campuran 2,0 ml air dan 20,0 ml *metanol P*, campur, sonikasi hingga terdispersi sempurna dan saring melalui penyaring membran 0,2 µm.

**Larutan baku** Pada 20,0 ml larutan *Glibenklamida BPFI* 0,025% dalam *metanol P*, tambahkan 2,0 ml air, campur, sonikasi hingga terdispersi sempurna dan saring melalui penyaring membran 0,2 µm.

**Prosedur** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung kandungan  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$  dalam tiap tablet dengan membandingkan terhadap kadar *Glibenklamida BPFI*.

### Perubahan

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

**Fase gerak** Buat campuran *asetonitril P*-larutan amonium fosfat monobasa (dibuat dari 2,6 g amonium fosfat monobasa *P* dalam 450 ml air) (550:450), jika perlu atur pH hingga  $5,25 \pm 0,30$  dengan penambahan asam fosfat *P* atau natrium hidroksida *P*.

**Larutan kesesuaian sistem persediaan** Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Glibenklamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 0,1 mg per ml.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Glibenklamida BPFI*, tambahkan 20 ml *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, kocok kuat hingga larut. Tambahkan 4,0 ml air.

**Larutan baku** Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Glibenklamida BPFI*, tambahkan 20,0 ml *asetonitril P*, kocok kuat hingga larut. Tambahkan 4,0 ml air.

**Larutan uji** Timbang tidak kurang dari 20 tablet, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan sejumlah air setara dengan 0,4 ml per mg glibenklamida. Goyang sampai tablet terdispersi dan basah. Tambahkan *asetonitril P* setara dengan 2,0 ml per mg glibenklamida, kocok selama 30 menit. Sentrifus sejumlah suspensi, gunakan beningan.

**Sistem kromatografi** 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 2 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 glibenklamida* dan glibenklamida tidak kurang dari 4,0; simpangan baku relatif untuk puncak glibenklamida pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis *A glibenklamida* dan glibenklamida lebih kurang 0,5 dan 1,0.]

**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 glibenklamida,  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ , dalam tablet dengan rumus:

$$\left( \frac{r_U}{r_S} \right) \left( \frac{(W_S / V_S)}{(W_U / V_U)} \right) \times 100$$

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $W_S$  adalah bobot dalam mg *Glibenklamida BPFI* yang digunakan dalam penyiapan *Larutan baku*;  $W_U$  adalah bobot dalam mg glibenklamida yang digunakan dalam penyiapan *Larutan uji*;  $V_S$  adalah jumlah volume dalam ml *asetonitril P* dan air yang digunakan dalam penyiapan *Larutan baku*;  $V_U$  adalah jumlah volume dalam ml *asetonitril P* dan air yang digunakan dalam penyiapan *Larutan uji*.

### Perubahan

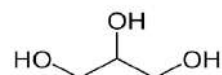
**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu terkendali.

### Tambahkan persyaratan

**Penandaan** Jika uji disolusi lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

## GLISERIN

### Glycerin



*Gliserol* [56-81-5]

$C_3H_8O_3$

BM 92,09

Gliserin mengandung  $C_3H_8O_3$  tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Cairan jernih seperti sirup, tidak berwarna; rasa manis; hanya boleh berbau khas lemah (tajam atau tidak enak). Higroskopik; larutan netral terhadap lakmus.

**Kelarutan** Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap.

### Tambahkan persyaratan

**Baku pembanding** *Gliserin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Dietilen Glikol*



*BPFI*; setelah dibuka, sisa tidak boleh digunakan. *Etilen Glikol BPFI*; setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat di dalam desikator.

#### **Perubahan Identifikasi**

A. Spektrum serapan inframerah yang diukur sebagai lapisan tipis zat diantara dua lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gliserin BPFI*.

#### **Tambahkan persyaratan**

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Etilen glikol dan dietilen glikol*.

#### **Tambahkan persyaratan**

**Etilen glikol dan dietilen glikol** Masing-masing etilen glikol dan dietilen glikol tidak lebih dari 0,10%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah masing-masing *Gliserin BPFI*; *Etilen Glikol BPFI*; *Dietilen Glikol BPFI* dan 2,2,2-trikloroetanol (baku internal), larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar berturut-turut adalah 2,0 mg per ml; 0,05 mg per ml; 0,05 mg per ml dan 0,01 mg per ml.

*Larutan uji* Buat larutan gliserin dan 2,2,2-trikloroetanol dalam *metanol P* hingga diperoleh kadar berturut-turut 50 mg per ml dan 0,10 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m dilapisi 3,0 µm fase diam *G43* dan diaktivasi dengan lapisan wol kaca. Gas pembawa adalah *helium P*, dengan perbandingan split 10 : 1 dan kecepatan aliran gas lebih kurang 4,5 ml per menit. Pertahankan suhu injektor pada 220° dan suhu detektor 250°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu Akhir (°)	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
100	-	100	4
100	50	120	10
120	50	220	6

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk etilen glikol; 2,2,2-trikloroetanol; dietilen glikol dan gliserin berturut-turut adalah lebih kurang 0,3; 0,6; 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara dietilen glikol dan gliserin tidak kurang dari 1,5.

*Prosedur* Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* (lebih kurang 1 µl) ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram: jika pada *Larutan uji* terdapat puncak dietilen glikol atau etilen glikol, perbandingan respons puncak dietilen glikol atau etilen glikol dengan baku

internal terhadap gliserin dengan baku internal tidak lebih dari 0,10% untuk masing-masing dietilen glikol dan etilen glikol.

**Bobot jenis** <981> Tidak kurang dari 1,249.

#### **Perubahan**

**Warna dan akromisitas** <1291> Bandingkan warna zat dengan warna larutan yang dibuat dengan mengencerkan 0,40 ml *besi(III) klorida LK* dengan air hingga 50 ml dalam tabung pembanding warna dengan diameter sama dan amati dari atas terhadap latar belakang putih: tidak lebih gelap dari larutan pembanding.

#### **Perubahan**

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan dengan menggunakan 50 g zat dan pembasah *asam sulfat P* 0,5 ml.

#### **Perubahan**

**Klorida dan Sulfat** <361> *Klorida*, tidak lebih dari 0,001%; lakukan penetapan menggunakan 7,0 g zat: tidak lebih keruh dari 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

#### **Perubahan**

**Klorida dan Sulfat** <361> *Sulfat*, tidak lebih dari 0,002%; lakukan penetapan menggunakan 10,0 g zat: tidak lebih keruh dari 0,20 ml *asam sulfat 0,020 N*.

#### **Hilangkan persyaratan**

**Arsen** <321> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5 bpj.

**Logam berat** <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g dalam 2 ml *asam klorida 0,1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

#### **Tambahkan persyaratan**

**Senyawa sejenis** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama masing-masing sejumlah *Dietilen Glikol BPFI* dan *Gliserin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Larutan uji* Buat larutan gliserin dalam air hingga diperoleh kadar lebih kurang 50 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m dilapisi dengan 3,0 µm fase diam *G43* dan "inlet liner" dengan bentuk cangkik terbalik atau spiral. Gas pembawa adalah *helium P*, dengan perbandingan split 10:1 dan kecepatan linier lebih kurang 38 cm per detik. Pertahankan suhu injektor pada 220° dan suhu detektor 250°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu Akhir (°)	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
100	-	100	-
100	7,5	220	4

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dietilen glikol dan gliserin tidak kurang dari 7,0.

*Prosedur* Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* (lebih kurang 0,5 µl) ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram. Hitung persentase masing-masing cemaran, kecuali puncak pelarut dan dietilen glikol dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan  $r_T$  adalah jumlah semua respons puncak dalam *Larutan uji*.

**Senyawa terklorinasi** Tidak lebih dari 30 bpj Cl; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 5 g zat, masukkan ke dalam labu alas bulat kering 100 ml, tambahkan 15 ml *morfolin P*, refluks selama 3 jam. Bilas kondensor dengan 10 ml air, tampung air bilasan ke dalam labu, dan asamkan hati-hati dengan *asam nitrat P*. Masukkan larutan ke dalam tabung pembanding yang sesuai, tambahkan 0,50 ml *perak nitrat LP*, encerkan dengan air hingga 50,0 ml, campur; kekeruhan tidak lebih dari blangko yang ditambah 0,20 ml *asam klorida 0,020 N* tanpa direfluks.

**Asam lemak dan ester** Campur 50 g zat dengan 50 ml *air bebas karbon dioksida P* dan 5,0 ml *natrium hidroksida 0,5 N LV*, dididihkan campuran selama 5 menit, dinginkan. Tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi kelebihan basa dengan *asam klorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti pada *Titration kembali dalam Titrimetri <711>*: diperlukan tidak lebih dari 1 ml *natrium hidroksida 0,5 N*.

#### Tambahkan persyaratan

**Kadar air <1031> Metode I** Tidak lebih dari 5,0%.

#### Perubahan

##### Penetapan kadar

*Larutan natrium periodat* Larutkan 60 g *natrium metaperiodat P* dalam air yang mengandung 120 ml *asam sulfat 0,1 N* hingga volume 1000 ml. Untuk melarutkan periodat tidak boleh dipanaskan. Jika larutan tidak jernih, saring melalui kaca masir. Simpan larutan dalam wadah tidak tembus cahaya, bersumbat kaca. Lakukan uji kesesuaian larutan sebagai berikut: *Larutan periodat encer*: pipet 10 ml ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Timbang saksama lebih kurang 550 mg gliserin, tambahkan 50 ml air dan 50,0 ml *Larutan periodat encer*. Sebagai blangko, pipet 50 ml *Larutan periodat encer* ke dalam labu berisi 50 ml air. Biarkan larutan selama 30 menit, kemudian pada masing-masing larutan tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 10 ml *kalium iodida LP*, kocok memutar. Biarkan selama 5 menit, tambahkan 100 ml air, dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LP*, kocok terus menerus dan tambahkan 3 ml *kanji LP* menjelang titik akhir. Perbandingan volume *natrium tiosulfat 0,1 N* yang diperlukan untuk campuran gliserin-periodat dan yang diperlukan untuk blangko harus antara 0,750 dan 0,765.

*Prosedur* Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 600 ml, encerkan dengan 50 ml air, tambahkan *biru bromotimol LP*, dan asamkan dengan *asam sulfat 0,2 N* sampai terjadi warna hijau mantap atau hijau kekuningan. Netralkan dengan *natrium hidroksida 0,05 N* hingga titik akhir berwarna biru tanpa warna hijau. Buat blangko yang berisi 50 ml air dan netralkan dengan cara yang sama. Pipet 50 ml *Larutan natrium periodat* ke dalam masing-masing gelas piala, campur dengan menggoyangkan hati-hati, tutup dengan kaca arloji, dan biarkan selama 30 menit pada suhu ruang (tidak lebih dari 35°) di tempat gelap atau dengan pengurangan cahaya. Tambahkan 10 ml campuran *etilen glikol P* dan air dengan volume sama, biarkan selama 20 menit. Encerkan masing-masing larutan dengan air hingga lebih kurang 300 ml, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga pH 8,1±0,1 untuk larutan uji dan pH 6,5±0,1 untuk blangko, menggunakan pH meter.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N*  
setara dengan 9,210 mg  $C_3H_8O_3$

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

#### Tambahan monografi

##### LARUTAN ORAL GLISERIN

##### Glycerin Oral Solution

Larutan Oral Gliserin mengandung gliserin,  $C_3H_8O_3$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Gliserin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi** Masukkan beberapa tetes larutan ke dalam tabung reaksi, tambahkan lebih kurang 500 mg *kalium bisulfat P*, panaskan: terbentuk uap menyengat akrolein.

**pH <1071>** Antara 5,5 dan 7,5.

**Penetapan kadar** Ukur saksama sejumlah volume larutan oral setara dengan 3 g gliserin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 3 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, tambahkan 100 ml larutan kalium periodat P [Catatan Larutan kalium periodat P dibuat dengan cara melarutkan 3 g kalium periodat P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan 500 ml air hangat, dinginkan sampai suhu ruang, encerkan sampai tanda]. Goyang, diamkan selama 10 menit pada suhu ruang, tambahkan 4 g natrium bikarbonat P dan 2 g kalium iodida P. Titrasi segera dengan kalium arsenit 0,1 N LV, tambahkan 3 ml larutan kanji LP saat mendekati titik akhir titrasi. Lakukan penetapan blangko menggunakan air sebagai pengganti larutan oral.

Tiap ml kalium arsenit 0,1 N  
setara dengan 2,303 mg  $C_3H_8O_3$

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

### Tambahan monografi

#### TETES MATA GLISERIN

#### Glycerin Ophthalmic Solution

Tetes Mata Gliserin adalah larutan anhidrat gliserin steril, mengandung gliserin,  $C_3H_8O_3$ , tidak kurang dari 98,5%. Dapat mengandung satu atau lebih zat antimikroba yang sesuai. [Catatan Pada waktu penyiapan larutan tetes mata, gunakan gliserin yang mengandung kadar air rendah, sehingga memenuhi syarat batas kadar Air. Pastikan bahwa gliserin yang digunakan mempunyai bobot jenis tidak kurang dari 1,2607 setara dengan kadar gliserin 99,5%.] [Catatan Jangan gunakan sediaan jika terbentuk hablur, keruh, terjadi perubahan warna, atau mengandung endapan.]

**Baku pembanding** Gliserin BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi** Spektrum serapan inframerah yang diukur sebagai lapisan tipis zat di antara dua lempeng natrium klorida P atau kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Gliserin BPFI.

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

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan dengan cara potensiometri dengan menambahkan 5 ml injeksi natrium klorida ke dalam 5 ml larutan tetes mata.

**Penetapan kadar** Pipet sejumlah volume tetes mata setara dengan 3 g gliserin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 3 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, tambahkan 100,0 ml larutan kalium periodat. [Catatan Larutan kalium periodat dibuat dengan melarutkan 3 g kalium periodat P dalam lebih kurang 500 ml air hangat, dinginkan pada suhu ruang, encerkan sampai 1000 ml]. Goyang, diamkan sampai suhu ruang selama 10 menit. Tambahkan 4 g natrium bikarbonat P dan 2 g kalium iodida P. Titrasi segera dengan kalium arsenit 0,1 N LV, tambahkan 3 ml larutan kanji LP saat mendekati titik akhir titrasi. Lakukan penetapan blangko menggunakan air sebagai pengganti tetes mata.

Tiap ml kalium arsenit 0,1 N  
setara dengan 2,303 mg  $C_3H_8O_3$

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah kaca atau plastik tertutup rapat dengan volume tidak lebih dari 15 ml, terlindung dari cahaya. Wadah atau karton disegel untuk menjamin sterilitas pada pemakaian pertama.

### TABLET GRISEOFULVIN

#### Griseofulvin Tablets

Tablet Griseofulvin mengandung griseofulvin,  $C_{17}H_{17}ClO_6$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** Griseofulvin BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

#### Perubahan

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

#### Disolusi <1231>

##### UJI 1

Media disolusi: 1000 ml air yang mengandung 40,0 mg per ml natrium lauril sulfat P.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 90 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah  $C_{17}H_{17}ClO_6$ , yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan campuran metanol P-air (40:10) dan serapan larutan baku Griseofulvin BPFI dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 291 nm.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_{17}H_{17}ClO_6$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Tambahkan persyaratan

#### UJI 2

Media disolusi: 1000 ml natrium lauril sulfat P 4%.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah  $C_{17}H_{17}ClO_6$ , yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang telah disaring menggunakan penyaring yang sesuai, jika perlu diencerkan dengan campuran metanol P-air (40:10) dan serapan larutan baku *Griseofulvin BPFI* dengan kadar 10 µg per ml dalam campuran metanol P-air (40:10), pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 291 nm.

**Toleransi** Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $C_{17}H_{17}ClO_6$  dari jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase griseofulvin,  $C_{17}H_{17}ClO_6$ , yang terlarut dari jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus :

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

$A_U$  dan  $A_S$  berturut-turut adalah serapan larutan uji dan larutan baku;  $C_S$  adalah kadar *Griseofulvin BPFI* dalam µg per ml larutan baku;  $V$  adalah volume Media disolusi, 1000 ml;  $D$  adalah faktor pengenceran larutan uji dan  $L$  adalah kadar griseofulvin seperti yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

### Perubahan

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

### Perubahan

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

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Griseofulvin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga diperoleh kadar lebih kurang 10 µg per ml.

**Larutan uji** Masukkan 1 tablet ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan metanol P yang diukur saksama secukupnya hingga kadar griseofulvin tidak lebih dari 1 mg per ml, kocok secara mekanik selama 1 jam atau lebih lama, untuk mendispersikan zat uji secara sempurna dan sonikasi selama 1 menit. Sentrifus sebagian dari larutan ini, encerkan secara kuantitatif sejumlah volume beningan yang diukur saksama hingga kadar griseofulvin lebih kurang 10 µg per ml.

**Prosedur** Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 292 nm, menggunakan metanol P sebagai blangko. Hitung persentase griseofulvin,  $C_{17}H_{17}ClO_6$ , dari jumlah yang tertera pada etiket dalam tablet dengan rumus:

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

$A_U$  dan  $A_S$  berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku;  $C_S$  adalah kadar *Griseofulvin BPFI* dalam µg per ml Larutan baku;  $C_U$  adalah kadar griseofulvin dalam µg per ml Larutan uji berdasarkan kadar yang tertera pada etiket dan  $P$  adalah potensi *Griseofulvin BPFI* dalam µg per ml.

### Perubahan

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

**Fase gerak** Buat campuran asetonitril P-tetrahidrofuran P-air (35:5:60), saring, awaudarkan selama 5 menit sebelum digunakan dan aduk terus menerus selama penggunaan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah *Griseofulvin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml.

**Larutan baku** Pipet 5 ml Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per ml.

**Larutan uji persediaan** Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, tambahkan metanol P, kocok selama 30 menit, encerkan dengan metanol P sampai tanda, saring dengan penyaring yang sesuai. Kadar larutan ini lebih kurang 1,25 mg per ml.

**Larutan uji** Pipet 5 ml Larutan uji persediaan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 0,125 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 L10. 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 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatograf, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase griseofulvin,  $C_{17}H_{17}ClO_6$ , dari jumlah yang tertera pada etiket dalam tablet dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak griseofulvin dalam Larutan uji dan Larutan baku;  $C_S$  adalah kadar *Griseofulvin BPFI* dalam mg per ml Larutan baku;  $C_U$  adalah kadar griseofulvin dalam mg

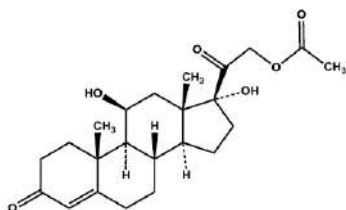
per ml *Larutan uji* berdasarkan kadar yang tertera pada etiket dan *P* adalah potensi griseofulvin dalam µg per ml *Griseofulvin BPFI*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

#### **Tambahkan persyaratan**

**Penandaan** Pada etiket dicantumkan mengandung griseofulvin ukuran mikro. Jika uji disolusi lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

## **HIDROKORTISON ASETAT** **Hydrocortisone Acetate**



*Kortisol 21-asetat* [50-03-3]

$C_{23}H_{32}O_6$

BM 404,50

Hidrokortison mengandung  $C_{23}H_{32}O_6$  tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat kering.

**Pemerian** Serbuk hablur putih hingga praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 200° disertai penguraian.

**Kelarutan** Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

**Baku pembanding** *Hidrokortison Asetat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat [*Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.*]

#### **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 *Hidrokortison Asetat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg/ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison Asetat BPFI*; serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm berbeda tidak lebih dari 2,5%.

#### **Perubahan**

**Rotasi jenis** <1081> Antara +158° dan +167° pada 20°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *dioksan P*.

#### **Perubahan**

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

#### **Perubahan**

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

#### **Perubahan**

**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>.

*Larutan A* Buat campuran air-asetonitril *P* (80:20). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan B* Buat campuran *asetonitril P*-air (70:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

*Pengencer* Buat campuran *asetonitril P*-air-asam *asetat glisial P* (700:300:1).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison Asetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 5 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 1 mg/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 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
5	90	10
25	10	90
30	10	90
35	90	10
40	90	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 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:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak hidrokortison asetat dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Hidrokortison Asetat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*.

#### 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* (475:475:70:35:30). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison Asetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,10 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,10 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 *L3* dengan ukuran partikel 10 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 puncak hidrokortison asetat 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 hidrokortison asetat,  $C_{23}H_{32}O_6$ , dalam zat 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 hidrokortison asetat *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Hidrokortison Asetat BPFI* dalam mg per

ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

## TABLET IRBESARTAN DAN HIDROKLOROTIAZIDA

### Irbesartan and Hydrochlorothiazide Tablets

Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazida mengandung Irbesartan,  $C_{25}H_{28}N_6O$  dan Hidroklorotiazida,  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ , masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Irbesartan BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Hidroklorotiazida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI*. *Senyawa sejenis A Benzotiadiazin BPFI*.

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

#### Perubahan

##### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 1000 ml asam klorida 0,1 N

*Alat tipe 2*: 50 rpm

*Waktu*: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah irbesartan,  $C_{25}H_{28}N_6O$  dan hidroklorotiazida,  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Dapar** Buat larutan kalium fosfat monobasa *P* 1,36 mg per ml. Atur pH hingga 3,0±0,1 dengan penambahan asam fosfat *P* 10%. Larutan stabil selama 3 bulan.

*Fase gerak* Campuran *Dapar* – metanol *P* – asetonitril *P* (9:7:4).

*Larutan baku persediaan irbesartan (Larutan A)* Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Irbesartan BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 15 ml metanol *P*, sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan stabil selama 14 hari jika disimpan pada suhu 4°.

*Larutan baku persediaan hidroklorotiazida (Larutan B)* Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Hidroklorotiazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 5 ml metanol *P*, sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan stabil selama 14 hari jika disimpan pada suhu 4°.

*Larutan baku* Pada hari akan digunakan, siapkan pengenceran dalam *Media disolusi* sebagai berikut:

Irbesartan / hidroklorotiazida (mg per tablet) yang tertera pada etiket	Volume <i>Larutan A</i> (ml)	Volume <i>Larutan B</i> (ml)	Volume akhir (ml)
75/12,5	15	12,5	100
150/12,5	30	12,5	100
300/12,5	60	12,5	100
300/25	60	25,0	100

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Senyawa sejenis A Irbesartan BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 5 ml *metanol P*, sonikasi hingga larut, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml *Larutan A* dan 12,5 ml *Larutan B*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa ml filtrat pertama.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 272 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak irbesartan dan puncak senyawa sejenis A irbesartan tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif masing-masing untuk puncak irbesartan dan hidroklorotiazida pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase irbesartan, C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O dan hidroklorotiazida, C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, yang terlarut dengan rumus:

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

*r<sub>U</sub>* dan *r<sub>S</sub>* berturut-turut adalah respons puncak irbesartan atau hidroklorotiazida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C<sub>S</sub>* adalah kadar irbesartan atau hidroklorotiazida dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah irbesartan atau hidroklorotiazida yang tertera pada etiket dalam mg per tablet dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 1000 ml.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) masing-masing C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O dan C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

#### Tambahkan persyaratan

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

*Dapar, Fase gerak, Air diasamkan, Pengekstraksi, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji, dan Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*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 irbesartan dalam tablet dengan rumus:

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

*r<sub>U</sub>* adalah respons puncak senyawa sejenis A irbesartan dari *Larutan uji*; *r<sub>S</sub>* adalah respons puncak irbesartan dari *Larutan baku*; *C<sub>S</sub>* adalah kadar *Irbesartan BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan *C<sub>U</sub>* adalah kadar irbesartan dalam mg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase senyawa sejenis A benzotiadiazin dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \frac{1}{F} \times 100$$

*r<sub>U</sub>* adalah respons puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin dari *Larutan uji*; *r<sub>S</sub>* adalah respons puncak hidroklorotiazida dari *Larutan baku*; *C<sub>S</sub>* adalah kadar *Hidroklorotiazida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C<sub>U</sub>* adalah kadar hidroklorotiazida dalam mg per ml *Larutan uji* dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam tablet dengan rumus:

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

*r<sub>i</sub>* adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji* dan *r<sub>T</sub>* adalah total respons puncak selain puncak hidroklorotiazida dan senyawa sejenis A benzotiadiazin dari *Larutan uji*. 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 benzotiadiazin	0,15	1,3	1,0
Hidroklorotiazida	0,18	—	—
Senyawa sejenis A irbesartan	0,86	1,0	0,3
Irbesartan	1,00	—	—
Masing-masing cemaran lain	—	1,0	0,2
Total cemaran	—	—	1,5

### Perubahan

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

**Dapar** Timbang 1,36 g kalium fosfat monobasa P, larutkan dalam 900 ml air, tambahkan 2 ml trietilamin P, atur pH hingga  $3,0 \pm 0,1$  dengan penambahan asam fosfat P, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

**Fase gerak** Buat campuran asetonitril P-metanol P-Dapar (13:20:67).

**Air diasamkan** Pada sejumlah air atur pH hingga  $2,0 \pm 0,1$  dengan penambahan asam fosfat P (atau jika perlu natrium hidroksida P).

**Pengekstraksi** Campuran metanol P - Air diasamkan (7:3).

**Larutan baku persediaan irbesartan** Timbang saksama sejumlah Irbesartan BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan metanol P sejumlah 1/5 volume labu, encerkan dengan Pengekstraksi hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. Sonikasi selama 2 menit.

**Larutan baku persediaan hidroklorotiazida** Timbang saksama lebih kurang 20 mg Hidroklorotiazida BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan metanol P sejumlah 1/20 volume labu, encerkan dengan Pengekstraksi hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Sonikasi selama 2 menit.

**Larutan baku persediaan senyawa sejenis A irbesartan** Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Sonikasi selama 2 menit.

**Larutan baku persediaan senyawa sejenis A benzotiazida** Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A benzotiazida BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml. Sonikasi selama 2 menit.

**Larutan baku** Pipet sejumlah Larutan baku persediaan irbesartan dan Larutan baku persediaan hidroklorotiazida, encerkan dengan Pengekstraksi hingga kadar irbesartan dan hidroklorotiazida berturut-turut lebih kurang 0,24 mg per ml dan 0,02 mg per ml.

**Larutan kesesuaian sistem** Pipet dan encerkan dari larutan baku persediaan yang telah dibuat diatas hingga diperoleh kadar irbesartan, hidroklorotiazid, senyawa

sejenis A irbesartan dan senyawa sejenis A benzotiadiazin berturut-turut 0,05 mg per ml; 0,005 mg per ml; 1,0 µg per ml dan 3,0 µg per ml.

**Larutan uji persediaan** Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan Air diasamkan sejumlah 30% volume labu, sonikasi hingga tablet hancur. Tambahkan metanol P hingga 90% volume labu, sonikasi selama 5 menit dan kocok. Encerkan dengan metanol P sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Kadar irbesartan lebih kurang 0,75 mg per ml.

**Larutan uji** Pipet sejumlah Larutan uji persediaan, encerkan dengan Pengekstraksi hingga diperoleh kadar irbesartan lebih kurang 0,225 mg per ml. [Catatan Kadar hidroklorotiazida dapat bervariasi tergantung perbandingan antara irbesartan dengan hidroklorotiazida di dalam tablet.]

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L10 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 irbesartan dengan puncak senyawa sejenis A irbesartan; dan antara hidroklorotiazida dengan senyawa sejenis A benzotiadiazin masing-masing tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif masing-masing puncak irbesartan dan hidroklorotiazida 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 persentase masing-masing irbesartan,  $C_{25}H_{28}N_6O$  dan hidroklorotiazida,  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  dalam tablet dengan rumus:

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

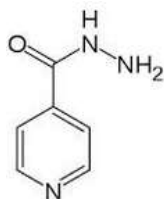
$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak masing-masing irbesartan atau hidroklorotiazida dari Larutan uji dan Larutan baku;  $C_S$  adalah kadar Irbesartan BPFI atau Hidroklorotiazida BPFI dalam mg per ml Larutan baku dan  $C_U$  adalah kadar irbesartan atau hidroklorotiazida dalam mg per ml Larutan uji.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.



## 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.

**Pemerian** Hablur putih atau tidak berwarna 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 dalam eter.

### Perubahan

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

### 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. Masukkan lebih kurang 50 mg zat ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml asam klorida 0,1 *N*, encerkan dengan air sampai tanda; spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Isoniazid BPFI*.

**Jarak lebur** <1021> Antara 170° dan 173°.

**pH** <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (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 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.

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

**Fase gerak** Larutkan 4,4 g natrium dokusat *P* dalam 600 ml metanol *P*, tambahkan 400 ml air, atur hingga pH 2,5 dengan asam sulfat 2 *N*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Isoniazid BPFI*, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama lebih kurang 16 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak 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 *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: efisiensi kolom dihitung dari puncak isoniazid tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis, 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 jumlah dalam mg isoniazid,  $C_6H_7N_3O$ , dengan rumus:

$$50C \left( \frac{r_u}{r_s} \right)$$

*C* adalah kadar *Isoniazid 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. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

## TABLET ISONIAZID

### Isoniazid Tablets

Tablet Isoniazid mengandung Isoniazid,  $C_6H_7N_3O$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Perubahan

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

### Perubahan

#### Identifikasi

A. Waktu retensi isoniazid dalam *Larutan uji* sesuai *Larutan baku* diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Masukkan sejumlah serbuk tablet larutkan dan encerkan dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar setara isoniazid 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda: spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Isoniazid BPFI*.

#### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 900 ml *asam klorida 0,01 N*.

*Alat tipe 1*: 100 rpm.

*Waktu*: 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_6H_7N_3O$ , yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan *Larutan baku Isoniazid BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $C_6H_7N_3O$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Perubahan

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

*Prosedur keseragaman kandungan*

*Pengencer* Campuran *asam klorida 0,1 N* dan air (3 dalam 100).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Isoniazid BPFI*, larutkan dalam air sejumlah yang sama yang digunakan dalam penyiapan *Larutan uji*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 10 µg per ml.

*Larutan uji* Masukkan satu tablet yang telah diserbukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan 200 ml air, kocok secara mekanik selama 30 menit, tambahkan air sampai tanda. Saring dan buang 20 ml filtrat pertama. Encerkan sejumlah filtrat dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar 10 µg per ml.

*Prosedur* Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 263 nm terhadap blangko air. Hitung persentase isoniazid,  $C_6H_7N_3O$ , dalam tablet dengan rumus:

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

$A_U$  dan  $A_S$  berturut-turut adalah serapan isoniazid dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar isoniazid 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* Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,1 M*, atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *natrium hidroksida 10 N*, tambahkan trietanolamina secukupnya hingga diperoleh larutan dengan kadar trietanolamina 0,2 mM, campur.

*Fase gerak* Buat campuran *Dapar-metanol P* (95:5) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Isoniazid BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 32 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40 ml *Fase gerak* dan sonikasi selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan sentrifus selama 5 menit.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm dan 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 kapasitas,  $k'$ , tidak kurang dari 2,35; efisiensi kolom tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 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 dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase isoniazid,  $C_6H_7N_3O$ , dalam 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 isoniazid dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar isoniazid dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

### Tambahan monografi

#### KALIUM Klorida DALAM INJEKSI Natrium Klorida

#### Potassium Chloride in Sodium Chloride Injection

Kalium Klorida dalam Injeksi Natrium Klorida adalah larutan steril kalium klorida dan natrium klorida dalam *Air untuk Injeksi*. Tidak mengandung zat antimikroba. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% kalium (K) dan klorida (Cl) dan tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% natrium (Na) dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

#### Identifikasi

A. Larutan menunjukkan reaksi *Natrium* cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Pipet 2 ml injeksi, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5 ml *natrium kobaltinitrit LP*: segera terbentuk endapan kuning. Jika perlu, sentrifus larutan dan uji endapan terhadap kalium.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B, C, dan D seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per ml.

**pH** <1071> Antara 3,5 dan 6,5.

**Logam berat** <371> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan sejumlah volume tertentu injeksi dalam ml ke dalam wadah yang sesuai, jika perlu, atur volume dengan penguapan atau penambahan air hingga 25 ml. Hitung dengan menggunakan rumus:

$$\frac{0,2}{(G_K L_K) + (G_S L_S)}$$

$G_K$  dan  $G_S$  berturut-turut adalah jumlah kalium klorida dan natrium klorida dalam g tiap 100 ml injeksi yang tertera pada etiket;  $L_K$  dan  $L_S$  berturut-turut adalah batas *Logam berat* dalam persen yang telah ditentukan pada monografi *Kalium Klorida* dan *Natrium Klorida*.

**Syarat lain** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

#### Penetapan kadar natrium dan kalium

*Larutan natrium persediaan* Timbang saksama 14,61 g *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada

suhu 105° selama 2 jam. Masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan air sampai tanda dan campur.

*Larutan kalium persediaan* Timbang saksama 18,64 g *kalium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam. Masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan air sampai tanda dan campur. Tiap ml larutan ini mengandung 39,10 mg (1 mEq) kalium.

*Larutan baku internal* Timbang saksama 1,04 g *litium nitrat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan surfaktan nonionik yang sesuai, kemudian tambahkan air sampai tanda dan campur.

*Larutan baku persediaan* Pipet 0,1 j ml *Larutan kalium persediaan* dan 0,1 j' ml *Larutan natrium persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung 0,0391 j mg kalium (K) dan 0,02299 j' mg natrium (Na). [Catatan j dan j' masing-masing adalah jumlah kalium dan natrium yang tertera pada etiket dalam mEq per liter]

*Larutan baku* Pipet 5,0 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

*Larutan uji* Pipet 5,0 ml injeksi ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda dan campur.

**Prosedur** Gunakan fotometer nyala yang sesuai, atur hingga pembacaan nol dengan *Larutan baku internal*, ukur bersamaan emisi nyala kalium, natrium, dan litium *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada masing-masing panjang gelombang emisi maksimum lebih kurang 766 nm, 589 nm, dan 671 nm. Hitung jumlah dalam mg kalium (K) dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$C \left( \frac{R_{U,766}}{R_{U,671}} \right) \left( \frac{R_{S,671}}{R_{S,766}} \right)$$

C adalah kadar kalium dalam mg per ml *Larutan baku persediaan*;  $R_{U,766}$  dan  $R_{U,671}$  berturut-turut adalah emisi nyala kalium dan litium pada panjang gelombang 766 nm dan 671 nm *Larutan uji*;  $R_{S,671}$  dan  $R_{S,766}$  berturut-turut adalah emisi nyala litium dan kalium pada panjang gelombang 671 nm dan 766 nm *Larutan baku*. Tiap mg kalium setara dengan 0,02558 mEq kalium. Hitung jumlah dalam mg natrium (Na) dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$C \left( \frac{R_{U,589}}{R_{U,671}} \right) \left( \frac{R_{S,671}}{R_{S,589}} \right)$$

C adalah kadar natrium dalam mg per ml *Larutan baku persediaan*;  $R_{U,589}$  dan  $R_{U,671}$  berturut-turut adalah emisi nyala natrium dan litium pada panjang gelombang 589 nm dan 671 nm *Larutan uji*;  $R_{S,671}$  dan  $R_{S,589}$  berturut-turut adalah emisi nyala litium dan natrium pada panjang gelombang 671 nm dan 589 nm *Larutan baku*. Tiap mg natrium setara dengan 0,04350 mEq natrium.

**Penetapan kadar klorida** Pipet sejumlah injeksi menggunakan pipet volume, setara dengan 55 mg klorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 10 ml *asam asetat glasial P*, 75 ml *metanol P* dan 3 tetes *eosin YLP*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* disertai pengocokan sampai terjadi warna merah muda.

Tiap ml *perak nitrat 0,1 N*  
setara dengan 3,545 mg klorida.

Tiap mg klorida  
setara dengan 0,0282 mEq klorida.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah kaca dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II atau wadah plastik yang sesuai.

**Penandaan** Pada etiket dicantumkan jumlah mEq kalium, natrium dan klorida dalam volume tertentu. Pada etiket juga 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.

### Tambahan monografi

#### SUSPensi ORAL Kalsium Karbonat Calcium Carbonate Oral Suspension

Suspensi Oral Kalsium Karbonat mengandung kalsium karbonat,  $\text{CaCO}_3$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Natrium Fluorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi** Pada sejumlah zat tambahkan *asam asetat P*, terbentuk gelembung gas, setelah dididihkan larutan menunjukkan reaksi *Kalsium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

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

**Arsen <321> Metode I** Tidak lebih dari 3 bpj dihitung terhadap kalsium karbonat yang tertera pada etiket; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: larutkan sedikit demi sedikit suspensi oral setara dengan 1,0 g kalsium karbonat dalam 15 ml *asam klorida P* dan encerkan dengan air hingga 55 ml. Larutan memenuhi *Uji Batas Arsen*, tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N*, seperti tertera pada *Prosedur*.

**Timbal <401>** Tidak lebih dari 3 bpj dihitung terhadap kalsium karbonat yang tertera pada etiket; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: campur sejumlah suspensi oral setara dengan 1,0 g kalsium karbonat dengan 5 ml air,

tambahkan sedikit demi sedikit 8 ml *asam klorida 3 N*, uapkan di atas tangas uap hingga kering, larutkan residu dalam 5 ml air.

**Logam berat <371>** Tidak lebih dari 20 bpj dihitung terhadap kalsium karbonat yang tertera pada etiket; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: campur sejumlah suspensi oral setara dengan 1,0 g kalsium karbonat dengan 5 ml air, tambahkan sedikit demi sedikit 8 ml *asam klorida 3 N* dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 20 ml air, saring dan tambahkan air pada filtrat hingga 25 ml.

**Fluorida** Tidak lebih dari 50 bpj dihitung terhadap kalsium karbonat yang tertera pada etiket. [Catatan Siapkan dan simpan semua larutan dalam wadah plastik.]

*Larutan A* Timbang saksama sejumlah *natrium sitrat dihidrat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 294 mg per ml.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Natrium Fluorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,1 mg per ml.

*Larutan baku* Campur 20,0 ml *Larutan baku persediaan* dan 50,0 ml *Larutan A*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung 100 µg ion fluorida.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 2,0 g kalsium karbonat, masukkan ke dalam gelas piala berisi pengaduk magnetik berlapis plastik, tambahkan 20 ml air dan 4,0 ml *asam klorida P*, aduk hingga larut. Tambahkan 50,0 ml *Larutan A* dan air secukupnya hingga volume 100,0 ml.

**Sistem elektroda** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan pH <1071>*. Gunakan elektroda penunjuk ion fluorida khusus dan elektroda pembanding perak-perak fluorida yang dihubungkan pada pH meter yang mampu mengukur tegangan dengan reproduibilitas minimum  $\pm 0,2$  mV.

**Garis respons baku** Masukkan 50,0 ml *Larutan A* dan 4,0 ml *asam klorida P* ke dalam gelas piala dan tambahkan air hingga 100,0 ml. Masukkan pengaduk magnetik berlapis plastik, celupkan elektroda ke dalam larutan, aduk selama 15 menit dan baca tegangan dalam mV. Lanjutkan pengadukan dan pada setiap interval 5 menit tambahkan 100, 100, 300 dan 500 µl *Larutan baku*, baca tegangan 5 menit setelah tiap penambahan, buat gambar kurva logaritma kumulatif kadar ion fluorida (0,1; 0,2; 0,5 dan 1,0 µg per ml) terhadap tegangan dalam mV.

**Prosedur** Bilas dan keringkan elektroda, masukkan ke dalam *Larutan uji*, aduk selama 5 menit dan baca tegangan dalam mV. Ukur tegangan dan tetapkan kadar C dalam µg per ml menggunakan kurva baku. Hitung jumlah dalam µg per g fluorida dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\frac{(V \times C)}{W}$$

$V$  adalah volume *Larutan uji* dalam ml;  $C$  adalah kadar fluorida dalam  $\mu\text{g}$  per ml *Larutan uji* dan  $W$  adalah bobot dalam g kalsium karbonat dalam zat yang digunakan.

**Batas mikroba** <51> Angka Lempeng Total tidak lebih dari  $10^2$  koloni per ml. Uji terhadap *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* memberikan hasil negatif.

**Penetapan kadar** Lakukan penetapan dengan cara *Titration langsung* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>.

*Blanko* Pipet 15 ml *natrium hidroksida LP* dan 5 ml *trietanolamin P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, campur dan encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 1 g kalsium karbonat (kocok terlebih dahulu), masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, bilas pipet dengan 25 ml air. Tambahkan 20 ml *asam klorida 1 N*, panaskan pada tangas uap selama 30 menit, biarkan dingin. Pindahkan ke labu tentukur 100-ml, bilas gelas piala dengan sejumlah air, encerkan dengan air sampai tanda, campur dan saring.

*Prosedur* Pipet 20 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, encerkan dengan air hingga 100 ml. Tambahkan 15 ml *natrium hidroksida LP*, 5 ml *trietanolamin P* dan 100 mg *biru hidroksi naftol P* sebagai indikator. Titrasasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga titik akhir berwarna biru terang. Hitung persentase kalsium karbonat dalam *Larutan uji*, dengan rumus:

$$\frac{[(V_S - V_B) \times M \times F]}{W} \times 100$$

$V_S$  adalah volume titran dalam ml yang digunakan untuk *Larutan uji*;  $V_B$  adalah volume titran dalam ml yang digunakan untuk *Blanko*;  $M$  adalah molaritas dalam mmol per ml *dinatrium edetat*;  $F$  adalah faktor ekivalensi, 100,09 mg per mmol dan  $W$  adalah bobot dalam mg kalsium karbonat yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*.

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

### Tambahan monografi

#### TABLET KALSIUM KARBONAT Calcium Carbonate Tablets

Tablet Kalsium Karbonat mengandung kalsium karbonat,  $\text{CaCO}_3$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tablet yang digunakan selain untuk antasida atau ditambahkan pada antasida, mengandung kalsium karbonat,  $\text{CaCO}_3$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Identifikasi** Pada tablet tambahkan *asam asetat 6 N*: terbentuk gelembung gas dan larutan yang dihasilkan setelah dididihkan untuk mengeluarkan karbon dioksida dan dinetralkan dengan *amonium hidroksida 6 N* menunjukkan reaksi *Kalsium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**Disolusi** <1231> Untuk tablet yang tidak digunakan sebagai antasida atau ditambahkan pada antasida.

*Media disolusi*: 900 ml *asam klorida 0,1 N*

*Alat tipe 2*: 75 rpm

*Waktu*: 30 menit

Ukur zat terlarut menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

*Larutan lantanum klorida* Buat larutan 50 mg per ml *lantanum klorida P* dalam *asam klorida 0,1 N*.

*Larutan baku persediaan* Buat larutan kalsium 100  $\mu\text{g}$  per ml dalam *asam klorida 0,1 N*.

*Larutan baku* Pada labu tentukur 100-ml terpisah berisi 10,0 ml *Larutan lantanum klorida*; pipet 3, 4, 5 dan 6 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan masing-masing dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Larutan mengandung kadar kalsium berturut-turut 3  $\mu\text{g}$  per ml, 4  $\mu\text{g}$  per ml, 5  $\mu\text{g}$  per ml dan 6  $\mu\text{g}$  per ml.

*Larutan uji* Saring sejumlah alikot. Pipet sejumlah filtrat dengan perkiraan mengandung 1 mg kalsium dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 25,0 ml *Larutan lantanum klorida* dan encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda.

*Blanko* Campuran *Larutan lantanum klorida-asam klorida 0,1 N* (1:9).

*Prosedur* Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi 422,8 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow" katoda kalsium dan nyala udara-asetilen. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* terhadap kadar kalsium. Dari kurva yang diperoleh hitung kadar kalsium dalam  $\mu\text{g}$  per ml dalam *Larutan uji*. Hitung persentase kalsium karbonat,  $\text{CaCO}_3$ , yang terlarut dengan rumus:

$$\left( \frac{C \times D \times V}{L} \right) \left( \frac{100,09}{40,08} \right) \times 100$$

$C$  adalah kadar kalsium hasil pengukuran dalam mg per ml *Larutan uji*;  $D$  adalah faktor disolusi *Larutan uji*;  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 900 ml;  $L$  adalah kadar kalsium karbonat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; 100,09 dan 40,08 berturut-turut adalah bobot molekul kalsium karbonat dan bobot atom kalsium.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $\text{CaCO}_3$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

**Kapasitas penetralan asam** <451> Untuk tablet yang digunakan sebagai antasida. Tidak kurang dari 5 mEq asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum yang direkomendasikan dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung berdasarkan rumus:

$$(C \times A_{NC}) \times F$$

$C$  adalah jumlah kalsium karbonat dalam mg zat yang digunakan berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket;  $A_{NC}$  adalah kapasitas penetralan teoritis kalsium karbonat; 0,02 mEq per mg dan  $F$  adalah faktor penerimaan untuk batas bawah yang diperlukan kapasitas penetralan; 0,9.

**Penetapan kadar** Lakukan penetapan dengan cara *Titrisasi langsung* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>.

**Blangko** Campuran 150 ml air dan 15 ml *natrium hidroksida LP*.

**Prosedur** Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg kalsium karbonat, masukkan ke dalam krus yang sesuai. Pijarkan hingga bobot tetap. Dinginkan krus, tambahkan 10 ml air, larutkan residu dengan penambahan tetes demi tetes *asam klorida 3 N* secukupnya hingga larut sempurna. Pindahkan larutan ke dalam labu Erlenmeyer, encerkan dengan air hingga 150 ml, tambahkan 15 ml *natrium hidroksida LP* dan 300 mg *biru hidroksi naftol LP* sebagai indikator. Titrisasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga titik akhir berwarna biru terang. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase kalsium karbonat dalam tablet dengan rumus:

$$\frac{[(V_S - V_B) \times M \times F]}{W} \times 100$$

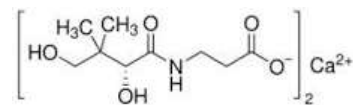
$V_S$  adalah volume titran dalam ml yang digunakan untuk *Larutan uji*;  $V_B$  adalah volume titran dalam ml yang digunakan untuk *Blangko*;  $M$  adalah molaritas dalam mmol per ml titran;  $F$  adalah faktor ekivalensi, 100,09 mg per mmol dan  $W$  adalah bobot dalam mg kalsium karbonat yang digunakan.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

**Penandaan** Pada etiket tertera sebagai antasida atau suplemen makanan atau keduanya.

## KALSIUM PANTOTENAT

### Calcium Panthotenate



*Kalsium D-pantotenat* (1:2) [137-08-6]

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{CaN}_2\text{O}_{10}$

BM 476,53

Kalsium Pantotenat adalah garam kalsium isomer asam pantotenat yang memutar bidang polarisasi ke kanan. Kalsium pantotenat mengandung nitrogen (N) tidak kurang dari 5,7% dan tidak lebih dari 6,0% dan mengandung kalsium (Ca) tidak kurang dari 8,2% dan tidak lebih dari 8,6%, keduanya dihitung terhadap zat kering.

**Pemerian** Serbuk putih; agak higroskopis; tidak berbau; rasa pahit.

**Kelarutan** Mudah larut dalam air; larut dalam gliserin; praktis tidak larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Kalsium Pantotenat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu  $105^\circ$  selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. *Beta Alanin BPFI* ( $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$  BM89,09); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

### 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 *Kalsium Pantotenat BPFI*.

B. Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Kalsium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**Kebasaan** Larutkan 1,0 g zat dalam 15 ml *air bebas karbondioksida P* dalam labu kecil. Segera setelah melarut sempurna, tambahkan 1,0 ml *asam klorida 0,10N* dan 0,05 ml *fenolftalein LP*, campur: tidak terjadi warna merah muda dalam waktu 5 detik.

**Rotasi jenis** <1081> Antara  $+25,0^\circ$  dan  $+27,5^\circ$ ; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg per ml.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 5,0 %; lakukan pengeringan pada suhu  $105^\circ$  selama 3 jam.

**Logam berat** <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g zat dalam 25 ml air.

**Cemaran umum** <481> Tidak lebih dari 1,0%.

*Larutan uji* Gunakan pelarut air.

*Larutan baku* Gunakan pelarut air. Gunakan *Beta Alanin BPFI* sebagai pengganti baku *Kalsium Pantotenat BPFI*.

*Fase gerak* Buat campuran *etanol P*-air (65:35).

*Penampak bercak* Gunakan teknik penampak bercak nomor 4.

**Penetapan kadar nitrogen** <581> *Metode I* Lakukan penetapan menggunakan lebih kurang 500 mg zat yang ditimbang saksama.

#### Perubahan

**Penetapan kadar kalsium** Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam 150 ml air yang mengandung 2 ml *asam klorida 3 N*. Tambahkan 15 ml *natrium hidroksida LP* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol P*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.

Hitung persentase kalsium (Ca) dalam zat dengan rumus:

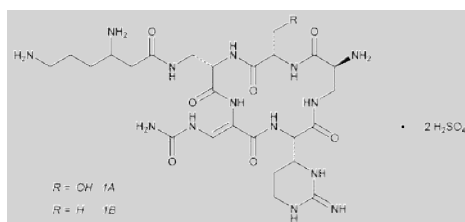
$$\left( \frac{(V_S - V_B)M \times F}{W} \right) \times 100$$

$V_S$  adalah volume titran dalam ml yang digunakan untuk titrasi sampel;  $V_B$  adalah volume titran dalam ml yang digunakan untuk titrasi blangko;  $M$  adalah molaritas titran dalam mmol per ml;  $F$  adalah faktor ekivalensi (40,08 mg per mmol) dan  $W$  adalah bobot sampel dalam mg.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

#### Tambahan monografi

#### KAPREOMISIN SULFAT Capreomycin Sulfate



*Kapreomisin sulfat* [1405-37-4]

*Kapreomisin 1A*

$C_{25}H_{44}N_{14}O_8$

BM 668,71

*Kapreomisin 1B*

$C_{25}H_{44}N_{14}O_7$

BM 652,71

*Kapreomisin Sulfat* adalah garam kapreomisin disulfat, sebuah campuran polipeptida yang dihasilkan oleh pertumbuhan *Streptomyces capreolus*, sesuai untuk penggunaan parenteral. *Kapreomisin Sulfat* mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 700 µg per mg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg kapreomisin.

**Pemerian** Serbuk amorf putih atau praktis putih.

**Kelarutan** Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam pelarut organik.

**Baku pembanding** *Kapreomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° selama 4 jam 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, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

#### Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan kesesuaian sistem* seperti yang diperoleh pada uji *Kapreomisin 1*.

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,35 unit Endotoksin FI per mg kapreomisin jika digunakan untuk sediaan injeksi.

**pH** <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 30 mg per ml.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan menggunakan 100 mg zat dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° selama 4 jam.

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 3,0%. lakukan penetapan terhadap sisa pengarangan yang telah dibasahi dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

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

**Syarat lain** Jika pada etiket tertera kapreomisin sulfat steril, memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

**Kapreomisin 1** Tidak kurang dari 90%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan A** Buat larutan amonium bisulfat 0,4 mg per ml. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.

**Fase gerak** Buat campuran metanol P - Larutan A (2:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah *Kapreomisin Sulfat BPFI*. Masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 268 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Waktu eluasi 5 kali waktu retensi puncak kapreomisin 1A. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B berturut-turut adalah lebih kurang 0,85 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak utama (kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B) tidak lebih dari 3,5.

**Prosedur** Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase kapreomisin 1 dalam kapreomisin sulfat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{(r_{1A} + r_{1B})}{r_T} \times 100$$

*r<sub>1A</sub>* dan *r<sub>1B</sub>* berturut-turut adalah respons puncak kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B; *r<sub>T</sub>* adalah jumlah semua respons puncak.

**Penetapan kadar** Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

**Penandaan** Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses sterilisasi untuk pembuatan sediaan injeksi.

### **Tambahan monografi**

#### **KAPREOMISIN UNTUK INJEKSI**

##### **Capreomycin for Injection**

Kapreomisin untuk Injeksi mengandung kapreomisin sulfat setara dengan kapreomisin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Kapreomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° selama 4 jam 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, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

#### **Identifikasi**

A. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan kesesuaian sistem* seperti yang diperoleh pada uji *Kapreomisin 1*.

**Larutan konstitusi** Saat digunakan, memenuhi syarat *Larutan konstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,35 unit Endotoksin FI per mg kapreomisin jika digunakan untuk sediaan injeksi.

**pH** <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 30 mg per ml.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan menggunakan 100 mg zat dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° selama 4 jam.

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 3,0%. lakukan penetapan terhadap sisa pengarang yang telah dibasahi dengan 2 ml asam nitrat P dan 5 tetes asam sulfat P.

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

**Syarat lain** Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi*.

**Kapreomisin 1** Tidak kurang dari 90,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan A** Buat larutan amonium bisulfat 0,4 mg per ml. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.



**Fase gerak** Buat campuran *metanol P* dan *Larutan A* (2:3), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah *Kapreomisin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 268 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Waktu eluasi 5 kali waktu retensi puncak kapreomisin 1A. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak utama (kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B) tidak lebih dari 3,5. [Catatan Waktu retensi relatif kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B berturut-turut lebih kurang 0,85 dan 1,0.]

**Prosedur** Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase kapreomisin 1 dalam kapreomisin untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{(r_{1A} + r_{1B})}{r_T} \times 100$$

$r_{1A}$  dan  $r_{1B}$  berturut-turut adalah respons puncak kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B;  $r_T$  adalah jumlah semua respons puncak.

**Penetapan kadar** Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah untuk *Padatan steril* seperti yang tertera pada *Injeksi*.

## TABLET KAPTOPRIL

### Captopril Tablets

Tablet Kaptopril mengandung kaptopril,  $C_9H_{15}NO_3S$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Kaptopril BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.] *Kaptopril disulfida BPFI*; tidak boleh

dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. [Peringatan dapat mengakibatkan alergi kulit, dapat menyebabkan keguguran, dan kerusakan organ pada paparan lama atau berulang.]

#### Perubahan

**Identifikasi** Lakukan uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

**Larutan uji** Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kaptopril ke dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 25 ml *metanol P*, aduk selama 30 menit menggunakan pengaduk magnetik dan sentrifus. Gunakan *beningan*.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFI*. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml.

**Volume penotolan** 50 µl.

**Fase gerak** Campuran *toluen P-asam asetat glasial P-metanol P* (75:25:1).

**Penampak bercak** Buat campuran segar dari 1 bagian volume *amonium hidroksida P* dan 6 bagian volume larutan *5,5-ditiobis (asam 2-nitrobenzoat) P* 0,04% dalam *metanol P*.

**Prosedur** Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Semprot dengan *Penampak bercak*.

**Disolusi** <1231> [Catatan Media disolusi diawaudarkan secara sempurna untuk mengurangi paparan udara terhadap kaptopril dan segera lakukan analisa.]

**Media disolusi**: 900 ml *asam klorida* 0,01 N

**Alat tipe 1**: 50 rpm

**Waktu**: 20 menit

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah kaptopril  $C_9H_{15}NO_3S$  yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kaptopril BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 205 nm.

**Toleransi** Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $C_9H_{15}NO_3S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

#### Perubahan

**Kaptopril disulfida** Tidak lebih dari 3,0%. [Catatan Lindungi larutan dari paparan udara. Gunakan dalam waktu 8 jam setelah pembuatan.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFI* dan *Kaptopril Disulfida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 mg dan 0,05 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Kaptopril disulfida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang *dan serbuk haluskan* tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg kaptopril, masukkan dalam tabung sentrifuga yang sesuai. Tambahkan 25,0 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 15 menit dan sentrifus. Gunakan *beningan*.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan kandungan hidrokarbon lebih kurang 15%. 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 kaptopril dan kaptopril disulfida berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara kaptopril dan kaptopril disulfida 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 *Larutan baku* 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, ukur respons puncak utama. Hitung persentase kaptopril disulfida dalam zat uji dengan rumus:

$$2500 \frac{C}{W} \left( \frac{r_U}{r_S} \right)$$

*C* adalah kadar *Kaptopril Disulfida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah jumlah mg kaptopril dalam serbuk tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; *r<sub>U</sub>* dan *r<sub>S</sub>* berturut-turut adalah respons puncak kaptopril disulfida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

#### Perubahan

**Penetapan kadar** [Catatan Lindungi larutan dari paparan udara. Gunakan dalam waktu 8 jam setelah pembuatan.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Buat campuran 550 ml metanol *P* dan 450 ml air yang mengandung 0,50 ml asam fosfat *P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFI* dan *Kaptopril Disulfida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg dan 0,05 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang tidak kurang dari 20 tablet, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Fase gerak* hingga lebih kurang setengah kapasitas labu tentukur dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan

dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok secara mekanik selama 15 menit dan saring. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar kaptopril lebih kurang 1 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 kandungan hidrokarbon lebih kurang 15%. 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 kaptopril dan kaptopril disulfida berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara kaptopril dan kaptopril disulfida 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 dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kaptopril,  $C_9H_{15}NO_3S$ , dalam tablet yang digunakan dengan rumus :

$$\left( \frac{L}{D} \right) C \left( \frac{r_U}{r_S} \right)$$

*L* adalah jumlah mg kaptopril dalam tiap tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar kaptopril dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Kaptopril BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r<sub>U</sub>* dan *r<sub>S</sub>* berturut-turut adalah respons puncak kaptopril dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

#### Tambahan monografi

##### GEL KLINDAMISIN FOSFAT Clindamycin Phosphate Gel

Gel Klindamisin Fosfat mengandung klindamisin,  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$  tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku Pembanding** *Klindamisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. *Klindamisin Fosfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

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

**pH** <1071> Antara 4,5 dan 6,5.

**Isi minimum** <861> Memenuhi syarat.

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

*Fase gerak* Timbang lebih kurang 10,54 g kalium fosfat monobasa P dan larutkan dalam 775 ml air. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P. Tambahkan 225 ml asetonitril P, homogenkan.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah Klindamisin Hidroklorida BPFI dan Klindamisin Fosfat BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,6 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah Klindamisin Fosfat BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang gel, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga terbentuk larutan yang setara dengan klindamisin fosfat 0,2 mg per ml. Kocok mekanik selama 30 menit. Sentrifus larutan, dan jika perlu, saring dan gunakan sejumlah beningan.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk klindamisin fosfat dan klindamisin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,5; resolusi,  $R$ , antara puncak klindamisin fosfat dan klindamisin tidak kurang dari 6,0 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 1700 lempeng teoritis jika dihitung dengan rumus:

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

$t_r$  adalah waktu retensi zat dan  $W_{h/2}$  adalah lebar puncak pada setengah tinggi. Faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20  $\mu$ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase klindamisin,  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$  dalam gel dengan rumus:

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

$r_u$  dan  $r_s$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Klindamisin Fosfat BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah

kadar klindamisin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot gel yang ditimbang;  $P$  adalah potensi klindamisin dalam *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam  $\mu$ g per mg dan  $F$  adalah faktor konversi, 0,001 mg per  $\mu$ g.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

### Tambahan monografi

#### LARUTAN TOPIKAL KLINDAMISIN FOSFAT

#### Clindamycin Phosphate Topical Solution

Larutan Topikal Klindamisin Fosfat mengandung klindamisin,  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku Pembanding** *Klindamisin Fosfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

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

**pH** <1071> Antara 4,0 dan 7,0.

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

*Fase gerak* Timbang lebih kurang 10,54 g kalium fosfat monobasa P dan larutkan dalam 775 ml air. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P. Tambahkan 225 ml asetonitril P, homogenkan dan saring. Pastikan bahwa kadar asetonitril P dalam *Fase gerak* tidak kurang dari 22% dan tidak lebih dari 25% untuk menjaga urutan eluasi yang benar.

*Larutan kesesuaian sistem persediaan 1* Timbang saksama sejumlah 4'-hidroksiasetofenon P, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem persediaan 2* Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan 1*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah Klindamisin Fosfat BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem Larutan kesesuaian sistem persediaan 2-Larutan baku* (1: 3).

*Larutan uji* Pipet sejumlah volume larutan topikal, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar setara dengan 0,2 mg per ml klindamisin.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm

x 25 cm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk klindamisin fosfat dan 4'-hidroksiasetofenon berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2; resolusi,  $R$ , antara puncak klindamisin fosfat dan 4'-hidroksiasetofenon 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 2,5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20  $\mu$ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klindamisin,  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ , dalam sejumlah larutan topikal, dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Klindamisin Fosfat BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar klindamisin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan volume yang digunakan;  $P$  adalah potensi klindamisin dalam Klindamisin Fosfat BPFI dalam  $\mu$ g per mg dan  $F$  adalah faktor konversi, 0,001 mg per  $\mu$ g.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

### Tambahan monografi

#### SUSPensi TOPIKAL KLINDAMISIN FOSFAT

#### Clindamycin Phosphate Topical Suspension

Suspensi Topikal Klindamisin Fosfat mengandung klindamisin,  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku Pembanding** Klindamisin Hidroklorida BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. Klindamisin Fosfat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

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

**pH** <1071> Antara 4,5 dan 6,5.

**Isi minimum** <861> Memenuhi syarat.

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

*Fase gerak* Timbang lebih kurang 10,54 g kalium fosfat monobasa P dan larutkan dalam 775 ml air. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P. Tambahkan 225 ml asetronitril P, campur dan saring.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah Klindamisin Fosfat BPFI dan Klindamisin Hidroklorida BPFI. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,6 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah Klindamisin Fosfat BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

*Larutan uji* Ukur sejumlah volume suspensi topikal. Gunakan jarum dan siring hipodermik, masukkan alikot suspensi topikal ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan setara dengan 0,2 mg per ml klindamisin.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi L7. 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 klindamisin fosfat dan klindamisin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,5; resolusi,  $R$ , antara puncak klindamisin fosfat dan klindamisin tidak kurang dari 6,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1700 lempeng teoritis, dihitung dari lebar puncak pada setengah tinggi dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20  $\mu$ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klindamisin,  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ , dalam sejumlah suspensi topikal, dengan rumus:

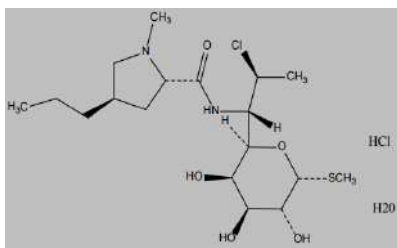
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Klindamisin Fosfat BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar klindamisin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan volume suspensi yang digunakan;  $P$  adalah potensi klindamisin dalam Klindamisin Fosfat BPFI dalam  $\mu$ g per mg dan  $F$  adalah faktor konversi, 0,001 mg per  $\mu$ g.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

## KLINDAMISIN HIDROKLORIDA

### Clindamycin Hydrochloride



Metil 7-kloro-6,7,8-trideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidinakarboxamido)-1-tio-L-treo- $\alpha$ -D-galacto-oktopiranosida monohidroklorida [21462-39-5]

$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S \cdot HCl$  BM 461,44

$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S \cdot HCl \cdot H_2O$  [58207-19-5] BM 479,47

Klindamisin Hidroklorida adalah garam klindamisin hidroklorida hidrat yang dihasilkan dengan cara klorinasi dari linkomisin. Mengandung potensi setara dengan tidak kurang dari 800  $\mu g$  per mg klindamisin,  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ .

**Pemerian** Serbuk hablur putih atau praktis putih; tidak berbau atau bau lemah seperti merkaptan. Stabil di udara dan cahaya. Larutan bersifat asam dan memutar bidang polarisasi ke kanan.

**Kelarutan** Mudah larut dalam air, dalam dimetilformamida dan dalam metanol; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton.

#### Perubahan

**Baku pembanding** Klindamisin Hidroklorida BPF1; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. Linkomisin Hidroklorida BPF1; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. [Peringatan Jika terhirup dapat menyebabkan alergi atau gejala asma atau kesulitan bernapas.]

#### Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Klindamisin Hidroklorida BPF1.

#### Tambahkan persyaratan

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

**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

**Air** <1031> Metode I Antara 3,0% dan 6,0%.

#### Perubahan

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

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

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah Linkomisin Hidroklorida BPF1 dan Klindamisin Hidroklorida BPF1, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga diperoleh kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 mg dan 1 mg per ml.

**Larutan baku** Pipet sejumlah Larutan baku persediaan, encerkan dengan Fase gerak hingga kadar linkomisin hidroklorida dan klindamisin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 50  $\mu g$  per ml dan 100  $\mu g$  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** 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  $\mu m$ . 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 lihat pada Tabel.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10  $\mu l$ ) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari enam kali waktu retensi puncak klindamisin dan ukur respons puncak. Hitung persentase linkomisin dalam klindamisin hidroklorida dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut turut adalah respons puncak linkomisin dari Larutan uji dan Larutan baku;  $C_S$  adalah kadar Linkomisin Hidroklorida BPF1 dalam mg per ml Larutan baku;  $C_U$  adalah kadar klindamisin hidroklorida dalam mg per ml Larutan uji;  $P$  adalah potensi dalam  $\mu g$  per mg Linkomisin Hidroklorida BPF1 dan  $F$  adalah faktor konversi 0,001 mg per  $\mu g$ . Hitung persentase semua senyawa sejenis lain dalam klindamisin hidroklorida dengan rumus:

$$\left( \frac{r_i}{r_S} \right) \left( \frac{C_S}{C_U} \right) \times P \times F \times 100$$

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis selain linkomisin dari Larutan uji;  $r_S$  adalah respons puncak klindamisin dari Larutan baku;  $C_S$

adalah kadar *Klindamisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar klindamisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*;  $P$  adalah potensi dalam  $\mu\text{g}$  per mg *Klindamisin Hidroklorida BPFI* dan  $F$  adalah faktor konversi 0,001 mg per  $\mu\text{g}$ . Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Linkomisin <sup>a</sup>	0,4	–
Klindamisin B	0,65	2,0
7-Epiklindamisin	0,8	4,0
Klindamisin	1,0	–
Masing- masing cemaran lain	–	1,0
Total cemaran <sup>b</sup>	–	6,0

<sup>a</sup>Linkomisin dibatasi dalam total cemaran, tidak ada batasan tersendiri untuk senyawa ini.

<sup>b</sup>Total cemaran termasuk linkomisin

### Perubahan

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

**Dapar** Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 6,8 mg per ml, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *kalium hidroksida 8 N*.

**Fase gerak** Buat campuran *Dapar-asetronitril P* (11:9), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

**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  $\mu\text{m}$ . 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 klindamisin B dengan puncak 7-epiklindamisin tidak kurang dari 2,4; resolusi,  $R$ , antara puncak 7-epiklindamisin dengan puncak klindamisin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan puncak klindamisin tidak lebih dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klindamisin tidak lebih dari 1,0%. [Catatan *Klindamisin Hidroklorida BPFI* mengandung klindamisin B dan 7-epiklindamisin sebagai komponen minor].

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10  $\mu\text{l}$ ) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak klindamisin, ukur respons puncak. Hitung potensi dalam  $\mu\text{g}$  per mg klindamisin,  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ , klindamisin hidroklorida dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut turut adalah respon puncak klindamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Klindamisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar klindamisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $P$  adalah potensi klindamisin,  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ , dalam  $\mu\text{g}$  per mg *Klindamisin Hidroklorida BPFI*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

## KAPSUL KLINDAMISIN HIDROKLORIDA Clindamycin Hydrochloride Capsules

Kapsul Klindamisin Hidroklorida mengandung klindamisin,  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ , setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Klindamisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin.

### Perubahan

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

### Perubahan

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml *dapar fosfat pH 6,8*

*Alat tipe 1*: 100 rpm

*Waktu*: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl}$ , yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Fase gerak** Larutkan 16 g *asam dl-10-kamfersulfonat P*, 8 g *amonium asetat P* dan 8 ml *asam asetat glasial P* dalam 1600 ml air. Tambahkan 2400 ml *metanol P* dan atur pH hingga 6,0 $\pm$ 0,05 dengan penambahan *asam klorida P* atau *natrium hidroksida 5 N*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati kadar *Larutan uji*.

**Larutan uji** Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom baja tahan karat 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 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 2,0 dan 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, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah klindamisin,  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ , yang terlarut.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

#### Perubahan

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 7,0%.

#### Perubahan

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

**Fase gerak** Masukkan 2 g asam *dl-10-kamfersulfonat P*, 1 g amonium asetat *P* dan 1 ml asam asetat glasial *P* ke dalam labu tentukur 500-ml yang berisi 200 ml air, campur sampai larut. Encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Jika perlu, atur pH hingga  $6,0 \pm 0,1$  dengan penambahan asam klorida *P* atau larutan natrium hidroksida *P* (1 dalam 2), saring dan awaadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan baku internal** Masukkan 0,5 ml fenetil alkohol *P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga diperoleh kadar 18 mg 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, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume *Larutan baku internal*, kocok selama lebih kurang 30 menit. Encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga

diperoleh kadar 15 mg per ml klindamisin. Bila perlu sentrifus atau saring hingga diperoleh larutan jernih.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4 mm x 30 cm dan 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 relatif baku internal dan klindamisin berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang 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 klindamisin,  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ , dengan rumus:

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

*R<sub>U</sub>* dan *R<sub>S</sub>* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klindamisin terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C<sub>S</sub>* adalah kadar *Klindamisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C<sub>U</sub>* adalah kadar klindamisin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot kapsul yang ditimbang; *P* adalah potensi klindamisin dalam µg per mg *Klindamisin Hidroklorida BPFI*; *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

## INJEKSI KLONIDIN Clonidine Injection

Injeksi Klonidin adalah larutan steril klonidin hidroklorida dalam *Air untuk injeksi*. Mengandung klonidin hidroklorida,  $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Hilangkan persyaratan

**Pemerian** Larutan tidak berwarna.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Klonidin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

#### Identifikasi.

A. Encerkan sejumlah volume yang setara dengan 0,3 mg klonidin hidroklorida dengan asam klorida 0,01 N hingga 5 ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini pada rentang panjang gelombang 245 nm sampai 350

nm menunjukkan maksimum pada 272 nm dan 279 nm dan infleksi pada 265 nm.

B. Pada sejumlah volume yang setara dengan 0,15 mg klonidin hidroklorida, tambahkan 1 ml larutan amonium reineckat P 10%, biarkan selama 5 menit: terbentuk endapan berwarna merah muda.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0.

**Syarat lain** Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi*.

#### Perubahan

**Senyawa sejenis** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

*Penjerap* Gunakan silika gel G P.

*Fase gerak* Buat campuran asam asetat glasial P – 1-butanol P – air (10:40:50), kocok, saring lapisan atas.

*Larutan uji* Tambahkan 10 ml metanol P ke dalam sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 0,75 mg klonidin hidroklorida, uapkan hingga kering dan larutkan sisa dalam 0,5 ml metanol P.

*Enceran larutan uji* Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji* dengan metanol P hingga 100 bagian volume.

*Penampak bercak 1* Gunakan kalium iodobismutat termodifikasi LP.

*Penampak bercak 2* Gunakan larutan natrium nitrit P 5%.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot dengan *Penampak bercak 1*, biarkan kering diudara selama 1 jam. Semprot dengan *Penampak bercak 1* dan segera semprot dengan *Penampak bercak 2*. Amati bercak; bercak lain selain bercak utama pada kromatogram yang diperoleh pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak kromatogram *Enceran larutan uji* (1%).

#### Perubahan

##### Penetapan kadar

*Larutan uji* Pada sejumlah volume injeksi setara dengan 0,15 mg klonidin hidroklorida, tambahkan 25 ml *dapar fosfat-sitrat pH 7,6*. Tambahkan 5 ml air, dan 1 ml larutan yang mengandung *biru bromotimol P* 0,15% dan *natrium karbonat anhidrat P* 0,15%. Tambahkan 30 ml *kloroform P*, kocok selama 1 menit dan sentrifus. Pada 15 ml lapisan kloroform tambahkan 10 ml *asam borat LP*.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 0,003%, pada 5,0 ml larutan ini tambahkan 20 ml *dapar fosfat-sitrat pH 7,6* dan

lanjutkan seperti yang tertera pada *Larutan uji*, mulai dengan “Tambahkan 5 ml air”.

*Prosedur* Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 420 nm, menggunakan 10 ml *asam borat LP* yang diencerkan dengan *kloroform P* hingga 25 ml sebagai blangko. Hitung persentase klonidin hidroklorida,  $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ , dengan rumus:

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

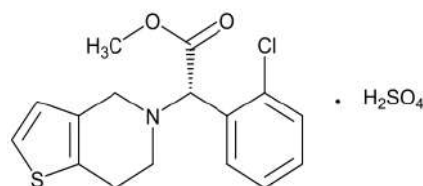
$A_U$  dan  $A_S$  berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; dan  $C_U$  adalah kadar klonidin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah steril tertutup rapat.

### KLOPIDOGREL BISULFAT

#### Clopidogrel Bisulfate



*Metil(+)-(S)-α-(o-klorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-asetat, sulfat (1:1)* [120202-66-6]

$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$

BM 419,90

Klopidogrel Bisulfat mengandung  $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$  tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5%, dihitung terhadap zat kering.

**Pemerian** Serbuk putih sampai hampir putih.

#### Perubahan

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam pH netral, mudah larut dalam pH 1.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Klopidogrel Bisulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A* *Klopidogrel BPFI* ( $C_{15}H_{14}ClNO_2S \cdot HCl$  BM 344,26); *Senyawa Sejenis B* *Klopidogrel BPFI* ( $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot HCl$  BM 321,82);



Senyawa Sejenis C Klopido<sup>g</sup>rel BPFI  
(C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> BM 419,90).

### Perubahan

#### Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti Klopido<sup>g</sup>rel Bisulfat BPFI.

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

C. Menunjukkan reaksi Sulfat cara A, B dan C seperti yang tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

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

### Perubahan

**Cemaran organik** [Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopido<sup>g</sup>rel, kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket BPFI untuk menghitung kadar dengan tepat]. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

**Dapar** Buat larutan natrium 1-pentasulfonat P dengan kadar 0,96 mg per ml, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

**Larutan A** Gunakan asetoni<sup>g</sup>ril P.

**Larutan B** Gunakan metanol P

**Fase gerak** Buat campuran Larutan A dan Larutan B seperti yang tertera pada Sistem kromatografi.

**Pengencer** Buat campuran asetoni<sup>g</sup>ril P–Dapar (3:2).

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah Klopido<sup>g</sup>rel Bisulfat BPFI, Senyawa Sejenis A Klopido<sup>g</sup>rel BPFI, dan Senyawa Sejenis B Klopido<sup>g</sup>rel BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar klopido<sup>g</sup>rel bisulfat, senyawa sejenis A klopido<sup>g</sup>rel, dan senyawa sejenis B klopido<sup>g</sup>rel berturut-turut lebih kurang 6,5 mg per ml, 0,01 mg per ml dan 0,01 mg per ml.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Klopido<sup>g</sup>rel Bisulfat BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 6,5 µg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 6,5 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif lihat

pada Tabel; perbandingan puncak terhadap lembah (Hp/Hv) dari senyawa sejenis B klopido<sup>g</sup>rel dan klopido<sup>g</sup>rel tidak kurang dari 10,0; Hp adalah tinggi puncak senyawa sejenis B klopido<sup>g</sup>rel dari garis dasar dan Hv adalah tinggi di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak senyawa sejenis B klopido<sup>g</sup>rel dari puncak klopido<sup>g</sup>rel. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Dapar pH 2,5 (%)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	85	10	5
3	85	10	5
48	30	65	5
68	30	65	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 A klopido<sup>g</sup>rel, senyawa sejenis B klopido<sup>g</sup>rel, dan masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis klopido<sup>g</sup>rel dan cemaran lain dalam Larutan uji;  $r_s$  adalah respons puncak klopido<sup>g</sup>rel dalam Larutan baku;  $C_s$  adalah kadar senyawa sejenis klopido<sup>g</sup>rel dalam mg per ml Larutan baku dan  $C_u$  adalah kadar klopido<sup>g</sup>rel bisulfat dalam mg per ml Larutan uji. Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A klopido <sup>g</sup> rel	0,4	0,2
Klopido <sup>g</sup> rel	1,0	-
Senyawa sejenis B klopido <sup>g</sup> rel	1,1	0,3
Masing-masing cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	0,5

### Tambahkan persyaratan

**Senyawa sejenis C klopido<sup>g</sup>rel** Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

**Fase gerak** Buat campuran heptana P-etanol mutlak P (17:3), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Klopido $\text{grel}$  Bisulfat BPFI, Senyawa Sejenis B Klopido $\text{grel}$  BPFI dan Senyawa Sejenis C Klopido $\text{grel}$  BPFI, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *etanol* mutlak P hingga setengah isi labu dan encerkan dengan *heptana* P hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,02 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 25 ml *etanol* mutlak P dan encerkan dengan *heptana* P sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 2,0 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L80 dengan ukuran partikel 10  $\mu\text{m}$ . Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B klopido $\text{grel}$ , klopido $\text{grel}$ , dan senyawa sejenis C klopido $\text{grel}$ , berturut-turut adalah lebih kurang 0,7; 1,0; dan 0,6; resolusi,  $R$ , antara puncak senyawa sejenis C klopido $\text{grel}$  dan puncak senyawa sejenis B klopido $\text{grel}$  tidak kurang dari 2,0 dan perbandingan "signal to noise" puncak senyawa sejenis C klopido $\text{grel}$  dalam kromatogram tidak kurang dari 20.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10  $\mu\text{l}$ ) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama 1,25 kali waktu retensi klopido $\text{grel}$ , rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis C klopido $\text{grel}$  dalam zat dengan rumus:

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

$r_U$  adalah respons puncak senyawa sejenis C klopido $\text{grel}$  dalam **Larutan uji**;  $r_S$  adalah respons puncak senyawa sejenis C klopido $\text{grel}$  dalam **Larutan baku**;  $C_S$  adalah kadar senyawa sejenis C klopido $\text{grel}$  dalam mg per ml **Larutan baku** dan  $C_U$  adalah kadar klopido $\text{grel}$  bisulfat dalam mg per ml **Larutan uji**.

### Perubahan

**Penetapan kadar** [Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopido $\text{grel}$ , kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket BPFI untuk menghitung kadar dengan tepat]. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

**Dapar** Buat larutan kalium fosfat monobasa P dengan kadar 1,36 mg per ml.

**Fase gerak** Buat campuran *Dapar*-asetonitril P (3:1). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

**Larutan kesesuaian sistem persediaan** Timbang saksama sejumlah Klopido $\text{grel}$  Bisulfat BPFI dan Senyawa Sejenis B Klopido $\text{grel}$  BPFI, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol* P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 100  $\mu\text{g}$  per ml dan 200  $\mu\text{g}$  per ml.

**Larutan kesesuaian sistem** Pipet sejumlah **Larutan kesesuaian sistem persediaan**, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar klopido $\text{grel}$  bisulfat dan senyawa sejenis B klopido $\text{grel}$  berturut-turut lebih kurang 25  $\mu\text{g}$  per ml dan 50  $\mu\text{g}$  per ml.

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah Klopido $\text{grel}$  Bisulfat BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *metanol* P hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

**Larutan baku** Pipet sejumlah volume **Larutan baku persediaan** ke dalam labu tentukur, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

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

**Larutan uji** Pipet sejumlah volume **Larutan uji persediaan** ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi L57. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan kesesuaian sistem** rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dua enansiomer senyawa sejenis B klopido $\text{grel}$  dan klopido $\text{grel}$  berturut-turut adalah lebih kurang 0,8; 1,2 dan 1,0; resolusi,  $R$ , antara klopido $\text{grel}$  dan enansiomer pertama senyawa sejenis B klopido $\text{grel}$  lebih besar dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**; rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10  $\mu\text{l}$ ) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klopido $\text{grel}$  bisulfat,  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ , 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 **Larutan uji** dan **Larutan baku**;  $C_S$  adalah kadar Klopido $\text{grel}$  Bisulfat BPFI dalam mg per ml **Larutan baku** dan  $C_U$  adalah kadar klopido $\text{grel}$  bisulfat dalam mg per ml **Larutan uji**.

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

## KAPSUL KLORAMFENIKOL

### Chloramphenicol Capsules

Kapsul Kloramfenikol mengandung kloramfenikol,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. [Peringatan Dapat mengakibatkan kanker dan gangguan reproduksi.]

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

#### Perubahan

##### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 900 ml asam klorida 0,01 N

*Alat tipe 1*: 100 rpm

*Waktu*: 30 menit

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ , yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kloramfenikol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), kloramfenikol,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ , 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* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Kloramfenikol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 10 ml air dan panaskan di atas tangas uap hingga larut sempurna. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5  $\mu$ m atau lebih halus, dan gunakan filtrat yang jernih sebagai *Larutan baku*.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah kapsul setara dengan lebih kurang 2500 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 100 ml air dan panaskan di atas tangas uap hingga cangkang terlarut. Tambahkan 300 ml air dan panaskan di atas tangas uap selama 20 menit sambil sesekali dicampur. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase*

*gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5  $\mu$ m atau lebih halus, dan gunakan filtrat yang jernih sebagai *Larutan uji*.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg, kloramfenikol,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ , dalam tiap kapsul dengan rumus:

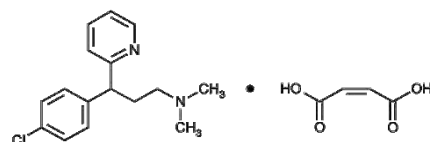
$$20 \left( \frac{C}{N} \right) \left( \frac{r_U}{r_S} \right)$$

$N$  adalah jumlah kapsul yang digunakan;  $r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

## KLORFENIRAMIN MALEAT

### Chlorpheniramine Maleate



2-[p-Kloro-α-[2-(dimetilamino)etil]benzil] piridina maleat (1:1) [113-92-8]

$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

BM 390,86

Klorfeniramin Maleat mengandung  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$  tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% 4, dihitung terhadap zat kering.

**Pemerian** Serbuk hablur, putih; tidak berbau. Larutan mempunyai pH antara 4 dan 5.

**Kelarutan** Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Klorfeniramin Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

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

**Jarak lebur** <1021> Antara 130° dan 135°.

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

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

#### Perubahan

**Senyawa sejenis** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan uji** Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 5 ml *metilen klorida P*.

**Sistem kromatografi** Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 4 mm x 1,2 m yang berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *SIAB*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada suhu lebih kurang 190°, 250° dan 250°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan mengatur laju alir sehingga waktu retensi puncak utama 4 sampai 5 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak klorfeniramin maleat tidak lebih dari 1,8.

**Prosedur** Suntikkan lebih kurang 1 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dalam waktu tidak kurang dari 2 kali waktu retensi puncak klorfeniramin maleat dan ukur semua respons puncak. Jumlah semua respons puncak kecuali puncak pelarut dan asam maleat tidak lebih dari 2,0% dari puncak utama.

#### Hilangkan persyaratan

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

**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 20 ml *asam asetat glasial P*, 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 19,54 mg  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

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

### TABLET KLORFENIRAMIN MALEAT Chlorpheniramine Maleate Tablets

Tablet Klorfeniramin Maleat mengandung klorfeniramin maleat,  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Klorfeniramin Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

#### Perubahan

**Identifikasi** Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg klorfeniramin maleat, dispersikan dalam 20 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100). Larutkan lebih kurang 25 mg *Klorfeniramin Maleat BPFI* dalam 20 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100). Basakan masing-masing larutan dengan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) hingga pH lebih kurang 11. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 50 ml *heksana P*, kumpulkan masing-masing ekstrak heksana dalam gelas piala, dan uapkan sampai kering. Dispersikan masing-masing sisa dalam minyak mineral dan tetapkan spektrum serapan inframerah pada panjang gelombang antara 2 µm dan 12 µm: menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama.

#### Perubahan

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 500 ml *asam klorida 0,01 N*

*Alat tipe 2*: 50 rpm

*Waktu*: 30 menit

**Prosedur** lakukan penetapan jumlah  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *asam klorida 3 N*, dan serapan larutan baku *Klorfeniramin Maleat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

#### Penetapan kadar

**Larutan uji** Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 4 mg klorfeniramin maleat. Lakukan seperti yang tertera pada **Penetapan Kadar Garam Basa Nitrogen Organik** <541>, tetapi gunakan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sebagai pengganti larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) dan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70), dan gunakan pelarut *heksana P* sebagai pengganti eter *P*. Encerkan 10 ml *Larutan uji* dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) hingga 25,0 ml.

**Larutan baku** Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Klorfeniramin Maleat BPFI*, larutkan dalam 200,0 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100). Encerkan 20,0 ml *Larutan baku* dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) hingga 25,0 ml.

**Prosedur** Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 264 nm. Hitung jumlah dalam mg,  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

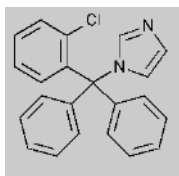
$$C \left( \frac{A_U}{A_S} \right)$$

*C* adalah bobot *Klorfeniramin Maleat BPFI* dalam mg dalam 20,0 ml *Larutan baku*; *A<sub>U</sub>* dan *A<sub>S</sub>* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

## KLOTTRIMAZOL

### Clotrimazole



*1-(o-Kloro- $\alpha$ , $\alpha$ -difenilbenzil)imidazol* [23593-75-1]  
 $C_{22}H_{17}ClN_2$  BM 344,84

Klotrimazol mengandung  $C_{22}H_{17}ClN_2$  tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat kering.

**Pemerian** Serbuk hablur, putih sampai kuning muda. Melebur pada suhu lebih kurang 142°, disertai peruraian.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam metanol, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam etanol.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Klotrimazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI* ( $C_{19}H_{15}ClO$  BM 294,78); *Imidazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.]

### Perubahan

#### Identifikasi

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

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

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

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

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

### Perubahan

**Imidazol** Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

*Fase gerak* Campuran *metanol P-kloroform P* (3:2).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Imidazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar 500  $\mu$ g per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per ml.

*Prosedur* Totolkan masing-masing 5  $\mu$ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Biarkan totolan mengering, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara selama 5 menit, tempatkan lempeng dalam bejana tertutup berisi cawan dengan 100 g *iodum P*, biarkan selama lebih kurang 60 menit. Angkat lempeng dan amati kromatogram: bercak warna cokelat yang diperoleh dari *Larutan uji* pada *R<sub>f</sub>* yang sesuai dengan bercak utama *Larutan baku* tidak lebih besar dalam ukuran dan intensitas dari pada bercak utama *Larutan baku*.

### Perubahan

**Senyawa sejenis A klotrimazol** Tidak lebih dari 0,5%. 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 *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *metanol P* sejumlah 75% volume labu tentukur, encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 50  $\mu$ g per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, dan larutkan dalam 5 ml *metanol P*. Tambahkan 2,5 ml *Dapar*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan campur.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25  $\mu$ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak senyawa sejenis A klotrimazol. Hitung persentase senyawa sejenis A klotrimazol,  $C_{19}H_{15}ClO$ , dengan rumus:

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

*r<sub>U</sub>* dan *r<sub>S</sub>* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A klotrimazol dari *Larutan uji* dan *Larutan*

baku;  $C_S$  adalah kadar Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI dalam mg per ml Larutan baku dan  $C_U$  adalah kadar klotrimazol dalam mg per ml Larutan uji.

### Perubahan

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

**Dapar** Buat larutan kalium fosfat dibasa P dengan kadar 4,35 mg per ml.

**Fase gerak** Buat campuran asetonitril P-Dapar (3:1), saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,2  $\mu\text{m}$  atau lebih halus dan awaudarkan. Perbandingan volume dapat disesuaikan untuk memperoleh resolusi yang dikehendaki.

**Larutan baku** Timbang saksama Klotrimazol BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar 0,5 mg per ml.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama Klotrimazol BPFI dan Senyawa sejenis A Klotrimazol BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 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 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5  $\mu\text{m}$ . 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: waktu retensi relatif klotrimazol dan senyawa sejenis A klotrimazol masing-masing adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2 dan resolusi,  $R$ , antara puncak klotrimazol dan senyawa sejenis A klotrimazol 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 25  $\mu\text{l}$ ) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klotrimazol  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$ , dengan rumus:

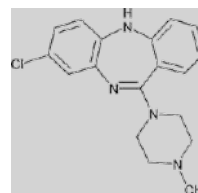
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak klotrimazol Larutan uji dan Larutan baku;  $C_S$  adalah kadar Klotrimazol BPFI dalam mg per ml Larutan baku dan  $C_U$  adalah kadar klotrimazol dalam mg per ml Larutan uji.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

### Tambahan monografi

#### KLOZAPIN Clozapine



8-Kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzol[b,e][1,4]diazepin [5786-21-0].

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4$

BM 326,82

Klozapin mengandung  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4$  tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat kering.

**Pemerian** Serbuk hablur kuning.

**Kelarutan** Tidak larut dalam air; larut dalam kloroform, dalam aseton dan dalam etanol; agak sukar larut dalam asetonitril.

**Baku pembanding** Klozapin BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Campuran Resolusi Klozapin BPFI, mengandung komponen berikut: Klozapin, Cemar A, Cemar B, Cemar C, dan Cemar D. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

#### Identifikasi

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

B. Waktu retensi puncak utama 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 4 jam.

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

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

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

**Pengencer** Campuran metanol P-air (4:1).

**Dapar** Buat larutan kalium fosfat monobasa P 2,0 g per liter, atur pH hingga 2,4 dengan penambahan asam fosfat P (85%). [Catatan pH larutan tidak boleh kurang dari 2,4].

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

**Larutan A** Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (1:1:8), saring dan awaudarakan.

**Larutan B** Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (2:2:1), Saring dan awaudarakan.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama lebih kurang 4 mg *Campuran Resolusi Klozapin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dalam 4 ml *metanol P*, tambahkan 1 ml air, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Klozapin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,75 µg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *metanol P* sebanyak 80% volume labu, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,75 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 257 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang 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	100	0
4	100	0
24	0	100
29	0	100
40	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, puncak cemaran C dan klozapin 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% untuk klozapin. [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. [Catatan Abaikan puncak dengan luas kurang dari 0,5 kali luas puncak klozapin dari larutan baku]. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dan cemaran lain dalam zat, dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak klozapin dalam *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Klozapin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar klozapin dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif seperti tertera pada Tabel.

Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel sebagai berikut:

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Cemaran C	0,9	1,0	0,3
Klozapin	1,0	-	-
Cemaran D	1,1	0,35	0,2
Cemaran A	1,6	1,2	0,1
Cemaran B	1,7	1,0	0,2
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,6

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

**Fase gerak** Buat campuran *metanol P-trietilamin P-air* (800:0,75:200).

**Pengencer** Campuran *metanol P-air* (4:1).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Klozapin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

**Larutan kesesuaian sistem persediaan** Timbang 10 mg *Klozapin BPFI*, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 5 ml *asam klorida 0,1 N*, dan panaskan selama 2 jam pada suhu 90°. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 15 ml air, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

**Larutan kesesuaian sistem Campuran Larutan baku-Larutan kesesuaian sistem persediaan** (1:1).

**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 257 nm dan kolom 4,6 mm x 25 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 yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klozapin dan puncak lainnya tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram hingga 3 kali waktu retensi puncak klozapin. Hitung persentase klozapin,  $C_{18}H_{19}ClN_4$  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 *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Klozapin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar *klozapin* dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

### Tambahan monografi

#### TABLET KLOZAPIN Clozapine Tablets

Tablet *Klozapin* mengandung *klozapin*,  $C_{18}H_{19}ClN_4$  tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku Pembanding** *Klozapin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

#### Identifikasi

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

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

#### Disolusi <1231>

*Media disolusi* 900 ml dapar asetat pH 4,0 yang dibuat dengan cara sebagai berikut: larutkan 2 g *natrium hidroksida P* dalam 450 ml air. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 1 liter.

*Alat tipe 1* : 100 rpm

*Waktu* : 45 menit

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Klozapin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga mendekati kadar *Larutan uji*.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_{18}H_{19}ClN_4$  yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase *klozapin* yang terlarut.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q)  $C_{18}H_{19}ClN_4$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

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

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

*Fase gerak* Campuran *n-heptan P-kloroform P- etanol absolut P-amonium hidroksida P* (30:30:30:1)

*Pengencer* Campuran *kloroform P-metanol P* (4:1).

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

*Larutan baku* Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan sebagai berikut:

Larutan baku	Pengenceran	Kadar (µg per ml)	Persentase (perbandingan dengan sampel)
A	1 dalam 200	25	0,5
B	1 dalam 250	20	0,4
C	1 dalam 333	15	0,3
D	1 dalam 500	10	0,2
E	1 dalam 1000	5	0,1

*Larutan uji* Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 125 mg *klozapin* dan masukkan ke labu tentukur 25-ml. Larutkan dalam 20 ml *Pengencer*, kocok secara mekanik selama 15 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, homogenkan, dan saring.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan bandingkan intensitas bercak sekunder *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*: pada kromatogram *Larutan uji*, tidak ada bercak sekunder yang lebih besar atau lebih intensif daripada bercak utama *Larutan baku A* (tidak lebih dari 0,5%) dan jumlah intensitas bercak sekunder tidak lebih dari 2,0%.

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

*Fase gerak* Campuran *metanol P-trietilamin P-air* (800:0,75:200).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Klozapin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *metanol P* sebanyak 80% volume labu, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung *Klozapin BPFI* 0,125 mg per ml. [Catatan *Larutan baku pembanding* dalam *metanol P* dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar akhir. *Komposisi akhir* dari *metanol P* dan air lebih kurang 4:1.]



**Larutan kesesuaian sistem persediaan** Timbang 10 mg klorapin, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 5 ml *asam klorida 0,1 N* dan panaskan selama 2 jam pada suhu 90°. Pindahkan larutan ke labu tentukur 100-ml, tambahkan 15 ml air, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

**Larutan kesesuaian sistem Campuran Larutan baku dan Larutan kesesuaian sistem persediaan (1:1).**

**Larutan uji** Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 125 mg klorapin dan masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dalam 640 ml *metanol P*, sonikasi selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda, homogenkan, dan saring.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 257 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klorapin dan puncak lainnya 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 1500 lempeng teoritis 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 klorapin,  $C_{18}H_{19}ClN_4$  dalam 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 dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Klorapin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar klorapin dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

### Tambahan monografi

#### TABLET LAMIVUDIN

##### Lamivudine Tablets

Tablet Lamivudin mengandung lamivudin,  $C_8H_{11}N_3O_3S$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Lamivudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis Lamivudin BPFI (Senyawa Sejenis A*

*Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis B Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis C Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis E Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis F Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis G Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis H Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis I Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis J Lamivudin BPFI).*

**Identifikasi** Pada sejumlah serbuk tablet mengandung setara dengan 50 mg lamivudin, tambahkan 20 ml *metanol P*, kocok, saring, dan uapkan hingga kering. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lamivudin BPFI*.

#### Disolusi <1231>

**Media disolusi:** 900 ml *asam klorida 0,1 N*, pertahankan suhu pada 37°.

**Alat tipe 2:** 50 rpm

**Waktu:** 45 menit

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Lamivudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga mendekati kadar *Larutan uji*.

**Larutan uji** Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah lamivudin,  $C_8H_{11}N_3O_3S$  yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm dengan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase lamivudin yang terlarut.

**Toleransi** Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), lamivudin,  $C_8H_{11}N_3O_3S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah semua *Senyawa Sejenis Lamivudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,3 mg per ml.

**Larutan uji 1** Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 300 mg lamivudin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 60 ml air. Sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda, saring. Pipet 1 ml filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

**Larutan uji 2** Pipet 1 ml *Larutan uji 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

**Larutan uji 3** Buat campuran *Larutan uji 2 - Fase gerak* (1:1).

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B lamivudin dan lamivudin tidak kurang dari 2,0.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2*, dan *Larutan uji 3* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak: respons puncak senyawa sejenis A lamivudin pada *Larutan uji 1* tidak lebih besar 1,5 kali respons puncak lamivudin pada *Larutan uji 2* (0,3%); respons puncak senyawa sejenis B lamivudin pada *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak lamivudin pada *Larutan uji 2* (0,2%); repons puncak lain pada *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak lamivudin pada *Larutan uji 2* (0,2%); jumlah respons puncak lain pada *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari 3 kali respons puncak lamivudin pada *Larutan uji 2* (0,6%). Abaikan respons puncak yang kurang dari respons puncak utama pada *Larutan uji 3* (0,1%).

**Cemaran organik** Lakukan penetapan seperti pada penetapan *Kemurnian kromatografi* dalam monografi *Lamivudin*.

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

**Larutan A** Buat larutan amonium asetat 0,025 M, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam asetat glasial P.

**Fase gerak** Buat campuran metanol P – *Larutan A* (5:95). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Lamivudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,3 mg per ml.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah semua *Senyawa Sejenis Lamivudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 0,3 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 300 mg lamivudin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 60 ml air, sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring. Pipet 1 ml filtrat ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel

5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B lamivudin dan lamivudin tidak kurang 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 lamivudin dalam tablet dengan rumus:

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

*r<sub>U</sub>* dan *r<sub>S</sub>* berturut-turut adalah respons puncak lamivudin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C<sub>S</sub>* adalah kadar *Lamivudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan *C<sub>U</sub>* adalah kadar lamivudin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

### Tambahan monografi

#### TABLET LAMIVUDIN DAN ZIDOVUDIN Lamivudine and Zidovudine Tablets

Tablet Lamivudin dan Zidovudin mengandung lamivudin, C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S dan zidovudin, C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Lamivudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Campuran Resolusi B Lamivudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Zidovudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin [*Peringatan Dapat mengakibatkan kanker.*]

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

#### Disolusi <1231>

##### UJI 1

*Media disolusi* : 900 ml asam klorida 0,1 N yang telah diawaudarkan

*Alat tipe 2*: 75 rpm

*Waktu*: 15 menit

**Larutan faktor respons lamivudin** Timbang saksama sejumlah *Lamivudin BPFI*, larutkan dan encerkan

dengan *Media disolusi* hingga kadar 0,167 mg per ml. [Catatan Buat larutan duplo.]

*Larutan faktor respons zidovudin* Timbang saksama sejumlah *Zidovudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar 0,333 mg per ml. [Catatan Buat larutan duplo.]

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring PTFE, PVDF, atau yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_8H_{11}N_3O_3S$  dan  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji*, *Larutan faktor respons lamivudin* dan *Larutan faktor respons zidovudin* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 – 300 nm menggunakan “flowcell” 0,02-cm dan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase  $C_8H_{11}N_3O_3S$  dan  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  yang terlarut.

*Toleransi* Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q)  $C_8H_{11}N_3O_3S$  dan  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

## UJI 2

*Media disolusi* : 900 ml asam klorida 0,1 N

*Alat tipe 2*: 75 rpm

*Waktu*: 30 menit

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_8H_{11}N_3O_3S$  dan  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Dapar* Timbang saksama sejumlah amonium asetat P, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 7,7 g per liter.

*Fase gerak* Buat campuran asetonitril P - *Dapar* (1:9), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama masing-masing sejumlah *Lamivudin BPFI* dan *Zidovudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar lamivudin dan zidovudin berturut-turut lebih kurang 1,4 mg per ml dan 2,8 mg per ml. Sedikit *metanol P*, tidak lebih 20% dari volume akhir dapat digunakan untuk melarutkan kedua zat.

*Larutan baku* Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lamivudin dan zidovudin berturut-turut adalah 0,168 mg per ml dan 0,336 mg per ml.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom lamivudin dan zidovudin berturut-turut tidak kurang dari 1500 dan

3000 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk lamivudin dan zidovudin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk lamivudin dan zidovudin.

*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  $C_8H_{11}N_3O_3S$  dan  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  yang terlarut dari jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak lamivudin atau zidovudin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Lamivudin BPFI* atau *Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar lamivudin atau zidovudin yang tertera pada etiket dalam mg per tablet dan  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 900 ml.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut masing-masing tidak kurang dari 80% (Q)  $C_8H_{11}N_3O_3S$  dan  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan <911>** Memenuhi syarat untuk lamivudin dan zidovudin.

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

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

*Prosedur* Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis lamivudin dalam tablet yang digunakan 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 respons puncak lamivudin dan semua senyawa sejenis lamivudin dari *Larutan uji*. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis zidovudin dan semua cemaran lain dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_T$  adalah jumlah respons puncak

zidovudin, semua senyawa sejenis zidovudin, dan semua cemaran lain dari *Larutan uji* dan *F* adalah faktor respons relatif cemaran seperti yang tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Lamivudin-(sitosin)	0,11	1,0	- *
Lamivudin – (urasil)	0,14	1,0	- *
Lamivudin-(asam karboksilat)	0,17	1,0	0,3
Lamivudin-(S-sulfoksida)	0,20	1,0	- *
Lamivudin-(R-sulfoksida)	0,22	1,0	- *
Senyawa sejenis C zidovudin	0,27	1,7	1,5
Lamivudin diastereomer	0,50	1,0	0,2
Lamivudin	0,52	-	-
Zidovudin-(timidin)	0,60	1,0	- *
Lamivudin-(turunan urasil)	0,70	1,0	- *
Lamivudin-(asam salisilat)	0,80	1,0	- *
Zidovudin	1,00	-	-
Senyawa sejenis B zidovudin	1,10	1,0	- *
Masing-masing cemaran lain yang tidak diketahui	-	1,0	0,1
Total cemaran lamivudin (termasuk seluruh senyawa sejenis lamivudin)	-	-	0,6
Total cemaran zidovudin (termasuk masing-masing cemaran lain)	-	-	2,0

\* Abaikan puncak cemaran ini karena merupakan cemaran pada proses dan dikendalikan seperti tertera pada monografi zat aktif.

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

*Larutan A* Buat larutan amonium asetat 25 mM, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam asetat glasial P.

*Larutan B* Gunakan metanol P.

*Larutan C* Gunakan asetonitril P.

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

*Pengencer* Buat campuran *Larutan A* - *Larutan B* (19:1).

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama *Campuran Resolusi B Lamivudin BPFI*, larutkan dan

encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,17 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama masing-masing sejumlah *Lamivudin BPFI* dan *Zidovudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,15 mg per ml dan 0,30 mg per ml.

*Larutan uji persediaan* Masukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 1500 mg zidovudin dan 750 mg lamivudin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 250 ml air dan kocok hingga tablet hancur minimal selama 15 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan uji* Saring sejumlah *Larutan uji persediaan* melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, buang 2-3 ml filtrat pertama. Pipet sejumlah filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lamivudin dan zidovudin berturut-turut lebih kurang 0,15 mg per ml dan 0,30 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 3 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	95	5	0
15,0	95	5	0
30,0	70	30	0
38,0	70	30	0
38,1	0	0	100
45,0	0	0	100
45,1	95	5	0
60,0	95	5	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara diastereomer lamivudin dan lamivudin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif diastereomer lamivudin dan lamivudin berturut-turut 0,50 dan 0,52; simpangan baku relatif lamivudin dan zidovudin 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 lamivudin, C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S dan zidovudin, C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

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

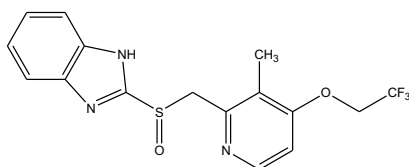
$r_u$  dan  $r_s$  berturut-turut adalah respons puncak lamivudin atau zidovudin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Lamivudin BPFI atau Zidovudin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar lamivudin atau zidovudin dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya. Simpan pada suhu antara 2° dan 30°.

**Penandaan** Jika uji disolusi lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

## LANSOPRAZOL

### Lansoprazole



2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridil]-metil]sulfinil]benzimidazol [103577-45-3]

$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

BM 369,36

### Perubahan

Lansoprazol mengandung  $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$  tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%.

### Perubahan

**Pemerian** Serbuk putih sampai putih kecokelatan. Melebur pada suhu 166° disertai peruraian.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam dimetilformamida.

### Perubahan

**Baku Pembanding** *Lansoprazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI* ( $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$  BM 385,36); *Senyawa Sejenis B Lansoprazol BPFI* ( $C_{16}H_{14}F_3N_3OS$  BM 353,36).

### Perubahan

#### Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam metanol *P* menunjukkan serapan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Lansoprazol BPFI*.

**Air <1031> Metode Ia** Tidak lebih dari 0,10%, lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dengan 50 ml campuran kering piridin *P* dan etilenglikol *P* (9:1 hingga 8:2) sebagai pelarut.

**Sisa pemijaran <301>** Tidak lebih dari 0,10%.

### Perubahan

**Cemaran Organik** Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Simpan dan suntikkan larutan lansoprazol pada suhu 5° atau kurang menggunakan autosampler yang didinginkan. Jika tidak tersedia autosampler yang dapat didinginkan, lakukan penyuntikan sebelum 10 menit setelah larutan disiapkan. Larutan stabil selama 24 jam jika disimpan pada suhu 5°.]

*Larutan A* Gunakan air.

*Larutan B* Buat campuran asetonitril *P*-air-trietilamin *P* (160:40:1). Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan asam fosfat *P*.

**Pengencer** Campuran metanol *P*-natrium hidroksida 0,1 *N* (1:3).

*Larutan blanko* Campuran Pengencer-metanol *P* (9:1).

**Fase gerak** Gunakan campuran *Larutan A* dan *Larutan B* dengan perbandingan beragam seperti tertera pada Sistem kromatografi.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bila perlu bertahap dengan metanol *P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Lansoprazol BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bila perlu bertahap dengan metanol *P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

**Larutan uji** Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
40	20	80
50	20	80
51	90	10
60	90	10

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lansoprazol dan senyawa sejenis A lansoprazol tidak kurang dari 6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, perhatikan puncak lansoprazol dan cemaran seperti pada *Tabel*. *Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%*. Ukur respons puncak utama, tidak termasuk puncak yang diperoleh dari *Larutan blangko*. Hitung persentase senyawa sejenis B lansoprazol 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 senyawa sejenis B lansoprazol *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Senyawa Sejenis B Lansoprazol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; dan  $C_U$  adalah kadar *Lansoprazol* dalam µg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase lansoprazol N-oksida, lansoprazol sulfon, dan masing-masing cemaran lain dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*;  $r_S$  adalah respons puncak lansoprazol dalam *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam µg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Lansoprazol N-oksida	0,8	1,3	0,1
Lansoprazol	1,0	–	–

Senyawa sejenis A lansoprazol (lansoprazol sulfon)	1,1	0,82	0,4
Senyawa sejenis B lansoprazol (lansoprazol sulfida)	1,2	–	0,1
Masing-masing cemaran lain	–	1,00	0,1
Total cemaran	–	–	0,6

### Perubahan

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

**Pengencer** Buat campuran air-asetonitril *P-trietilamin P* (60:40:1), atur pH hingga 10,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

**Fase gerak** Buat campuran air-asetonitril *P-trietilamin P* (60:40:1), atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol 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 285 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 utama seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lansoprazol dan senyawa sejenis A lansoprazol tidak kurang dari 5. 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 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 persentase lansoprazol,  $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ , 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 *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar lansoprazol dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Perubahan**

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang dan terlindung dari panas berlebih.

## TABLET LEVAMISOL HIDROKLORIDA

### Levamisole Hydrochloride Tablets

Tablet Levamisol Hidroklorida mengandung levamisol hidroklorida setara dengan levamisol,  $C_{11}H_{12}N_2S$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Perubahan**

**Baku pembanding** *Levamisol Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

**Identifikasi**

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

B. Harga  $R_f$  bercak utama dari *Larutan uji B* sesuai dengan *Larutan baku A* yang diperoleh pada uji *Kemurnian kromatografi*.

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml asam klorida 0,01 N

*Alat tipe 2*: 50 rpm

*Waktu*: 45 menit

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_{11}H_{12}N_2S$ , yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Levamisol Hidroklorida BPFI* dengan kadar diketahui dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 214 nm.

*Toleransi* dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $C_{11}H_{12}N_2S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Perubahan**

**Kemurnian kromatografi** Lakukan penetapan secara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

*Fase gerak* Campuran toluen P-aseton P-amonium hidroksida P (60:40:1).

*Larutan uji A* Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg levamisol, masukkan ke dalam tabung reaksi. Tambahkan 5,0 ml *metanol P* kocok selama 2 menit, saring.

*Larutan uji B* Encerkan 1,0 ml *Larutan uji A* dengan *metanol P* hingga 10,0 ml, campur.

*Larutan baku A* Timbang saksama sejumlah *Levamisol Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan hingga kadar 2,4 mg per ml atau setara dengan 2,0 mg levamisol per ml.

*Larutan baku B* Encerkan 1,0 ml *Larutan baku A* dengan *metanol P* hingga 20,0 ml.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10  $\mu$ l *Larutan uji A*, *Larutan uji B*, *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm: ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih besar dari bercak utama *Larutan baku B*, masing-masing cecaran tidak lebih dari 0,5%. Paparkan lempeng dengan uap iodum dalam bejana tertutup selama 15 menit. Tandai bercak: ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih besar dari *Larutan baku B*, masing-masing cecaran tidak lebih dari 0,5%.

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

*Larutan A* Buat larutan amonium fosfat monobasa P 0,75% dalam air, atur pH hingga 7 dengan penambahan diisopropilamina P.

*Larutan B* Gunakan asetonitril P.

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

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Levamisol Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml air, goyang hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan resolusi* Timbang saksama lebih kurang 20 mg levamisol hidroklorida, larutkan dalam 5 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dalam vial tertutup, panaskan pada suhu 100° selama 5 jam. Dinginkan, encerkan 1 ml larutan dengan *metanol P* hingga 25 ml, campur.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg levamisol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml air, kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm dan berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3  $\mu$ m. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 5	80 → 20	20 → 80	gradien linier
5 – 7	20	80	Isokratik
7 – 8	20 → 80	80 → 20	gradien linier
8 – 12	80	20	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk levamisol dan hasil degradasi utama berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi,  $R$ , antara puncak levamisol dan hasil degradasi utama tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas,  $k'$ , tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan tidak lebih dari 1,8; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10  $\mu$ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg levamisol,  $C_{11}H_{12}N_2S$ , dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$1000C \left( \frac{204,29}{240,75} \right) \left( \frac{r_U}{r_S} \right)$$

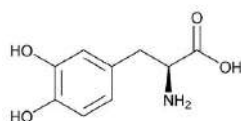
204,29 dan 240,75 berturut-turut adalah bobot molekul levamisol dan levamisol hidroklorida;  $C$  adalah kadar *Levamisol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

**Penandaan** Pada etiket tertera kandungan zat aktif dan garam yang digunakan dalam formulasi.

## LEVODOPA

### Levodopa



(-)-3-(3,4-Dihidroksifenil)-L-alanin [59-92-7]  
 $C_9H_{11}NO_4$  BM 197,19

Levodopa mengandung  $C_9H_{11}NO_4$  tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, 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 klorida* 3 N; tidak larut dalam etanol.

## Perubahan

**Baku pembanding** *Levodopa BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. [Catatan Dapat mengganggu sistem reproduksi.] *L-Tirosin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis B Levodopa BPFI*, ( $C_{10}H_{13}NO_4$ , BM 211,22).

## 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 *Levodopa BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) dalam *asam klorida* 0,1 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Levodopa BPFI*; daya serap masing-masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

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

**Rotasi jenis** <1081> Antara  $-160^\circ$  dan  $-167^\circ$ ; 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 klorida* 1 N, tambahkan 5 g *metenamin P*, goyang hingga larut dan tambahkan *asam klorida* 1 N sampai tanda. Diamkan di tempat gelap pada suhu  $25^\circ$  selama 3 jam.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu  $105^\circ$  selama 4 jam.

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

## Perubahan

**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  $10^\circ$  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  $\mu$ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:



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

$r_i$  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* 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

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif (F)	Batas (%)
Senyawa sejenis A levodopa	0,9	0,41	0,1
Levodopa	1,0	-	-
L-Tirosin	1,3	0,37	0,1
Senyawa sejenis B levodopa	1,6	0,83	0,5
1-Veratrilglisin	2,7	0,76	0,1
Masing-masing cemaran lain	-	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 trifluoroasetat P 0,1%.

**Fase gerak** Buat campuran *Pengencer-tetrahidrofuran 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* sampai tanda.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 "double-endcapped". 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, 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:

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

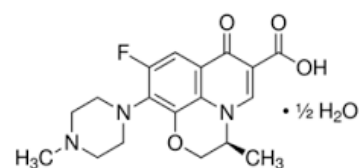
$r_U$  dan  $r_s$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Levodopa BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar levodopa dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, di tempat kering dan terlindung dari panas berlebihan.

### Tambahan monografi

#### LEVOFLOKSASIN

#### Levofloxacin



(-)-(S)-9-Fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperasinil)-7-okso-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-bensoksasin-6-asam karboksilat, hemihidrat [138199-71-0]

$C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$

BM 370,38

Anhidrat [100986-85-41]

Levofloksasin mengandung levofloksasin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% dihitung terhadap zat kering.

**Pemerian** Hablur atau serbuk hablur putih kekuningan sampai putih kuning.

**Kelarutan** Agak sukar larut dalam air, dalam aseton dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam gliserin dan n-oktanol; larut dalam dimetilsulfoksida dan dalam asam asetat.

**Baku pembanding** *Levofloksasin BPFI*; bentuk hemihidrat, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI* ( $C_{17}H_{18}FN_3O_4$ , BM 347,34); *Senyawa Sejenis B*

*Levofloksasin BPFI* ( $C_{13}H_9F_2NO_4$ , BM 281,21); *Ofloksazin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

### Identifikasi

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

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

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pemijaran menggunakan cawan platinum.

**Rotasi optik** <1081> Antara  $-92^\circ$  dan  $-106^\circ$ ; lakukan penetapan menggunakan zat yang dilarutkan dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 5 mg per ml, pada suhu  $20^\circ$ .

**Air** <1031> *Metode 1a* Antara 2,0% dan 3,0%.

**Logam berat** <371> *Metoda III* Tidak lebih dari 10 bpj. [Catatan Gunakan Uji 1 jika cemaran adalah *N*-oksida levofloksasin. Gunakan Uji 2 dan Uji 3 jika cemaran organik adalah senyawa sejenis *B* levofloksasin].

### Cemaran organik

#### UJI 1

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

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

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

*Larutan sensitivitas* Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3  $\mu\text{g}$  per ml.

*Sistem kromatografi* 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 1,0%. 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 lebih kurang 25  $\mu\text{l}$  *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right)\left(\frac{I}{F}\right) \times 100$$

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran;  $r_s$  adalah respons puncak levofloksasin;  $F$  adalah faktor respon relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
N-Desmetil levofloksasin	0,47	1,0	0,3
Turunan diamin	0,52	0,9	0,3
N-oksida Levofloksasin	0,63	1,1	0,3
9-Desfluoro levofloksasin	0,73	1,0	0,3
Levofloksasin	1,0	-	-
D-isomer	1,23	1,0	0,8
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,1
Total Cemaran	-	-	0,5*

\* tidak termasuk D-isomer dalam perhitungan total cemaran.

**UJI 2** [Catatan *Larutan levofloksasin tidak stabil jika terkena cahaya, gunakan botol coklat*]

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

*Dapar* Buat larutan *amonium asetat P* dan *natrium perklorat P* dalam air hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 3,08 g per liter dan 8,43 g per liter. Atur pH hingga 2,2 dengan penambahan *asam fosfat P*.

*Larutan A* Campuran *asetonitril P-Dapar* (16:84).

*Larutan B* Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (3:2:5).

*Larutan C* Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *asetonitril P* lebih kurang 8% dari volume labu, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,4 mg per ml.

*Larutan D* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan larutan *amonium hidroksida P* 0,2% dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

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

*Larutan kesesuaian sistem* Pipet sejumlah volume *Larutan C* dan *Larutan D*, encerkan dengan air hingga kadar *Levofloksasin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI* berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml dan 5  $\mu\text{g}$  per ml.

*Larutan baku persediaan levofloksasin* Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* lebih kurang 8% dari volume labu, sonikasi, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,4 mg per ml.

*Larutan baku levofloksasin* Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan levofloksasin*, encerkan dengan campuran *asetonitril P* dan air (1:10) hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

*Larutan baku persediaan Senyawa Sejenis B Levofloksasin BPFI* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Levofloksasin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, jika perlu sonikasi, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan baku Senyawa Sejenis B Levofloksasin BPFI* Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan Senyawa Sejenis B Levofloksasin BPFI*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per ml.

*Larutan baku* Pipet sejumlah volume *Larutan baku levofloksasin* dan *Larutan baku Senyawa Sejenis B Levofloksasin BPFI*, encerkan dengan campuran *asetonitril P* dan air (1:10) hingga kadar masing-masing levofloksasin dan senyawa sejenis B levofloksasin lebih kurang 0,4 µg per ml dan 0,8 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* lebih kurang 8% dari volume labu, sonikasi jika perlu. Encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 38°. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
5	100	0
10	82	18
15	40	60
30	40	60
30,1	100	0
38	100	0

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% untuk levofloksasin.

*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 Levofloksasin BPFI* dalam zat 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 senyawa sejenis B levofloksasin pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Senyawa Sejenis B Levofloksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar levofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji*;  $r_S$  adalah respons puncak levofloksasin pada *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  kadar levofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A levofloksasin (N-Desmetil levofloksasin)	0,9	0,20
Levofloksasin	1,0	-
Senyawa sejenis B levofloksasin	2,9	0,13
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,50

### UJI 3

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

*Dapar* Buat larutan D-fenilalanin dan tembaga(II) sulfat pentahidrat *P* dalam air hingga kadar masing-masing lebih kurang 1,32 g per liter dan 0,75 g per liter.

*Fase gerak* Campuran *metanol P-Dapar* (15:85). Saring dan awaudarakan.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPFI* dan *Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi,  $R$ , antara D-ofloksasin dan levofloksasin tidak kurang dari 2,0.

[Catatan Waktu retensi relatif D-ofloksasin dan levofloksasin berturut-turut adalah 0,91 dan 1,0.]

**Prosedur** Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase D-ofloksasin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

$r_U$  adalah respons puncak D-ofloksasin dan  $r_T$  adalah total semua respons puncak.

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

**Dapar** Timbang sejumlah *amonium asetat P*, *tembaga(II) sulfat pentahidrat P* dan *L-isoleusin P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 8,5 g per liter; 1,25 g per liter dan 1,3 g per liter.

**Fase gerak** Campuran *metanol P*- *Dapar* (3:7).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin 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 360 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *LI* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,5–1,5; 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, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levofloksasin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , dalam zat 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 levofloksasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar levofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam suhu ruang.

**Penandaan** Jika uji cemaran organik lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan.

### Tambahan monografi

#### LARUTAN ORAL LEVOFLOKSASIN Levofloxacin Oral Solution

Larutan Oral Levofloksasin mengandung levofloksasin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Levofloksasin BPFI*; bentuk hemihidrat, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI* ( $C_{17}H_{18}FN_3O_4$ , BM 347,34).

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

**Batas mikroba** <51> Memenuhi syarat; Angka Lempeng Total tidak lebih dari  $10^2$  koloni per ml dan total angka kapang dan khamir tidak lebih dari 10 koloni per ml. Uji terhadap *Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

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

**pH** < 1071> Antara 5,0 dan 6,0.

**Cemaran organik** [Catatan Lindungi larutan dari cahaya]

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

**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 larutan oral dengan rumus:

$$\left( \frac{r_i}{r_S} \right) \left( \frac{C_S}{C_U} \right) \left( \frac{1}{F} \right) \times 100$$

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_S$  adalah respons puncak levofloksasin dari *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar levofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel* berikut :

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respon Relatif	Batas (%)
9-Desfluoro levofloksasin	0,64	1,0	-*
Turunan diamin	0,75	1,0	-*
Senyawa Sejenis A Levofloksasin	0,91	0,81	0,5
Levofloksasin	1,0	-	-
N-oksida Levofloksasin	1,55	0,93	0,5
Masing-masing cemar lain	-	1,0	0,2
Total Cemar	-	-	1,0

\* Abaikan puncak cemar ini karena merupakan cemar pada proses dan dikendalikan seperti tertera pada monografi zat aktif.

**Penetapan kadar** [Catatan Lindungi larutan levofloksasin dari cahaya]. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

*Pengencer* Campuran asetonitril P-air (18:82).

*Fase gerak* Buat larutan asam trifluoroasetat P dalam *Pengencer* dengan kadar 1 ml per liter.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah Levofloksasin BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 102,5 µg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah Levofloksasin BPFI dan *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 102,5 µg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume larutan oral, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 102,5 µg per ml. [Catatan Campur larutan dengan baik setelah diekuilibrasikan selama 4 jam pada suhu ruang, terlindung cahaya].

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L11 dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara levofloksasin dan senyawa sejenis A levofloksasin tidak lebih dari 1,9. 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 selama tidak kurang dari dua setengah kali waktu retensi puncak levofloksasin dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levofloksasin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , dalam larutan oral 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 levofloksasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Levofloksasin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar levofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam suhu ruang terkendali dan terlindung cahaya.

### Tambahan monografi

#### TABLET LEVOFLOKSASIN

##### Levofloxacin Tablets

Tablet Levofloksasin mengandung levofloksasin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** Levofloksasin BPFI; bentuk hemihidrat, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI* ( $C_{17}H_{18}FN_3O_4$ , BM 347,34).

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

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

#### Disolusi <1231>

##### UJI 1

*Media disolusi*: 900 ml asam klorida 0,1 N

*Alat tipe 2*: 75 rpm

*Waktu*: 30 menit

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah Levofloksasin BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,56 mg per ml.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 294 nm menggunakan sel 0,1-mm. Hitung persentase levofloksasin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

$A_U$  dan  $A_S$  berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Levofloksasin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar



levofloksasin yang tertera pada etiket dalam mg per tablet;  $D$  adalah faktor pengenceran Larutan uji dan  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 900 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% ( $Q$ ),  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### UJI 2

*Media disolusi*: 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 1:100 rpm

Waktu : 30 menit

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang L/900 mg per ml seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Tablet levofloksasin (mg)	Kadar (mg per ml)
250	0,27
500	0,55
750	0,83

**Larutan uji** Pipet sejumlah alikot dengan kadar lebih kurang seperti tertera pada *Tabel*, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45  $\mu$ m.

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 293 nm menggunakan sel 0,1-mm. Hitung persentase levofloksasin yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

$A_U$  dan  $A_S$  berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar levofloksasin yang tertera pada etiket dalam mg per tablet;  $D$  adalah faktor pengenceran Larutan uji dan  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 900 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% ( $Q$ ),  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### UJI 3

*Media disolusi*: 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 1:100 rpm

Waktu : 30 menit

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang L/900 mg per ml seperti tertera pada *Tabel*.  $L$  adalah kadar levofloksasin dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

**Larutan uji** Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45  $\mu$ m. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 326 nm menggunakan sel 1-mm untuk tablet levofloksasin 250 mg, sel 0,5-mm untuk tablet levofloksasin 500 mg, sel-0,2 mm untuk tablet levofloksasin 750 mg. Hitung persentase levofloksasin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

$A_U$  dan  $A_S$  berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar levofloksasin yang tertera pada etiket dalam mg per tablet;  $D$  adalah faktor pengenceran *Larutan Uji* dan  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 900 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% ( $Q$ ),  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### UJI 4

*Media disolusi*: 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 1:100 rpm

Waktu: 30 menit

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 16  $\mu$ g per ml.

**Larutan uji** Saring sejumlah alikot dengan kadar sesuai dengan larutan baku melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45  $\mu$ m.

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 332 nm. Hitung persentase levofloksasin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

$A_U$  dan  $A_S$  berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar levofloksasin yang tertera pada etiket dalam mg per tablet;  $D$  adalah faktor pengenceran *Larutan uji* dan  $V$  adalah volume *Media disolusi*, 900 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% ( $Q$ ),  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar levofloksasin dan senyawa sejenis A levofloksasin berturut-turut lebih kurang 0,2 mg per ml dan 1 µg per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak levofloksasin tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk puncak levofloksasin.

*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 senyawa sejenis A levofloksasin,  $C_{17}H_{18}FN_3O_4$  dalam 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 senyawa sejenis A levofloksasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar levofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*;  $r_S$  adalah respons puncak levofloksasin dalam *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar levofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Dekarboksi levofloksasin	0,38	0,60	0,3

Senyawa sejenis A levofloksasin	0,47	-	0,7
Turunan diamin	0,52	0,83	0,3
N-oksida levofloksasin	0,63	0,68	0,7
9-Desfluoro levofloksasin	0,73	-	-*
Levofloksasin	1,00	-	-
Dektrofloksasin	1,23	-	-*
Isomer levofloksasin 9-piperazino	1,69	-	-*
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	1

\* Hanya untuk informasi.

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

*Pengencer* Campuran asetonitril P-air (1:4).

*Fase gerak* Masukkan 874 mg *tembaga(II) sulfat P*, 918 mg *L-isoleusin P* dan 5,94 g *amonium asetat P* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 700 ml air dan campur sampai larut, tambahkan 300 ml *metanol P*.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

*Larutan baku* Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan uji persediaan* Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* 75% dari volume labu, biarkan selama 15 menit. Kocok selama 30 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, buang 1-2 ml filtrat pertama. Kadar larutan lebih kurang 5 mg per ml.

*Larutan uji* Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 360 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 0,8 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 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dua kali waktu retensi levofloksasin dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levofloksasin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , dalam 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 levofloksasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Levofloksasin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar levofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

**Penandaan** Jika uji disolusi lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

## TABLET LEVONORGESTREL DAN ETINIL ESTRADIOL

### Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol Tablets

Tablet Levonorgestrel dan Etinil Estradiol mengandung levonorgestrel,  $C_{21}H_{28}O_2$ , dan etinil estradiol,  $C_{20}H_{24}O_2$ , masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Etinil Estradiol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Lakukan penanganan di tempat kering [*Peringatan Dapat menyebabkan kanker dan berbahaya pada sistem reproduksi*]. *Levonorgestrel BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

#### Identifikasi

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

B. Serbukkan 20 tablet dan timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 4 mg levonorgestrel. Tambahkan 250 ml campuran *isooktana P* dan *kloroform P* (3:1). Sonikasi selama 3 menit, kocok secara mekanik selama 30 menit. Saring dan uapkan filtrat sampai kering dengan penguap rotasi hampa udara. Larutkan residu dalam 3 ml *kloroform P* dan masukkan dengan menggunakan pipet ke dalam corong pisah 60 ml yang berisi 18 ml *isooktana P*, bilas labu penguap dengan 3 ml *kloroform P* dan masukkan bilasan ke dalam corong pisah. Tambahkan 10 ml *natrium hidroksida LP*, kocok kuat, dan biarkan lapisan memisah. Buang lapisan air di bawah, saring fase organik melalui 3 g *natrium sulfat anhidrat P* di atas kertas saring, ke dalam gelas piala 50 ml. Bilas kertas saring dengan sejumlah kecil campuran *isooktana P* dan *kloroform P* (3:1), tambahkan bilasan ke dalam filtrat, dan uapkan di bawah aliran *nitrogen P*

di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam 1 - 2 ml *toluen P* panas dan masukkan ke wadah vial dengan menggunakan pipet. Pekatkan larutan hingga lebih kurang 0,1 ml dengan dialiri *nitrogen P* sambil dipanaskan. [*Catatan Pada tahap ini, bagian hablur yang menempel di dinding vial harus dipindahkan ke bagian dasar dan dilarutkan kembali.*] Simpan vial yang berisi larutan toluen jernih pada 4° semalam sampai terjadi penghabluran. Pindahkan dan buang larutan dengan menggunakan pipet, bilas hablur dua kali, tiap kali dengan 0,5 ml *eter anhidrat P*, buang cairan bilasan. Keringkan vial yang berisi hablur dalam desikator hampa udara pada 60° selama 4 jam. Lakukan penetapan suhu lebur terhadap hablur tersebut seperti tertera pada *Penetapan jarak lebur atau suhu lebur* <1021> *Metode I*: suhu lebur tidak kurang dari 220°.

#### Perubahan

##### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 500 ml *polisorbat 80 P* (5 µg per g) dalam air.

*Alat tipe 2*: 75 rpm.

*Waktu*: 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah  $C_{21}H_{28}O_2$  dan  $C_{20}H_{24}O_2$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P*-air (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* [*Catatan Volume etanol P yang digunakan untuk melarutkan baku pembanding tidak lebih 2% dari total volume.*] Timbang saksama masing-masing *Levonorgestrel BPFI* dan *Etinil Estradiol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi*, hingga kadar setara dengan masing-masing analit dari 1 tablet dalam 500 ml *Media disolusi*.

*Larutan uji* Ambil 15 ml alikot dari masing-masing bejana dan saring melalui penyaring polifiniliden, buang 10 ml filtrat pertama.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 247 nm (untuk analisis levonorgestrel), detektor spektrofotometri (untuk analisis etinil estradiol) dengan panjang gelombang eksitasi 285 nm dan panjang gelombang emisi 310 nm, dan kolom 4 mm x 15 cm yang 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*: waktu retensi relatif etinil estradiol dan levonorgestrel berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; 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 levonogestrel,  $C_{21}H_{28}O_2$ , dan etinilestradiol,  $C_{20}H_{24}O_2$ , yang terlarut 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 levonogestrel atau etinil estradiol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Levonogestrel BPFI* atau *Etinil Estradiol BPFI* dalam  $\mu\text{g}$  per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar levonogestrel atau etinil estradiol dalam  $\mu\text{g}$  per ml *Larutan uji*.

#### Toleransi

*Untuk tablet tidak bersalut* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$  dan tidak kurang dari 75% (Q)  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

*Untuk tablet bersalut* Dalam waktu 60 menit harus larut masing-masing tidak kurang dari 60% (Q)  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$  dan  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

*Prosedur keseragaman kandungan.* Masukkan 1 tablet ke dalam tabung sentrifuga 40 ml. Tambahkan 10,0 ml *Fase gerak* dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

#### 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* (35:15:45). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Levonogestrel BPFI* dan *Etinil Estradiol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 15  $\mu\text{g}$  per ml dan 3  $\mu\text{g}$  per ml.

*Larutan uji* Masukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 3 mg levonogestrel, ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, sonikasi sampai tablet hancur dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Pindahkan larutan ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus dan gunakan beningan.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215nm, dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5-7  $\mu\text{m}$ . 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 dua puncak utama tidak kurang dari 2,5; waktu retensi relatif etinil estradiol dan levonogestrel berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50  $\mu\text{l}$ ) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram

dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levonogestrel,  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$  dan etinil estradiol,  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$ , dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

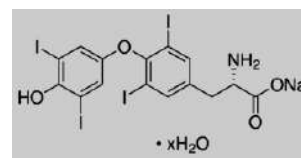
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak levonogestrel atau etinil estradiol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Levonogestrel BPFI* atau *Etinil Estradiol BPFI* dalam  $\mu\text{g}$  per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar levonogestrel atau etinil estradiol dalam  $\mu\text{g}$  per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

## LEVOTIROKSIN NATRIUM

### Levothyroxine Sodium



*L-Tiroksin hidrat mononatrium* [25416-65-3]

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{I}_4\text{NNaO}_4 \cdot \text{xH}_2\text{O}$

Anhidrat [55-03-8]

BM 798,85

#### Perubahan

Levotiroksin Natrium adalah garam natrium *L-3,3',5,5'-tetraiodotironin*, mengandung  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{I}_4\text{NNaO}_4$  tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

#### Perubahan

**Pemerian** Serbuk higroskopik, kuning muda sampai kekuningan, tidak berasa; tidak berbau. Stabil di udara kering, menjadi merah muda lemah bila terpapar cahaya.

**Kelarutan** Sangat sukar larut dalam air; larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat panas; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter. pH larutan jenuh lebih kurang 8,9.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Levotiroksin BPFI*; untuk penggunaan kuantitatif koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Levotiroksin untuk identifikasi puncak BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Levotiroksin natrium BPFI*; tidak

boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Bahan bersifat higroskopis. *Liotironin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan 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 pada *Levotiroksin natrium BPFI*.

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

#### Tambahkan persyaratan

C. Pijarkan 50 mg zat menggunakan cawan platinum di atas api dan dinginkan. Tambahkan *kalium hidroksida 1 N* secara bertahap sampai residu larut. *Larutan uji* menunjukkan reaksi *Natrium* seperti pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

**Rotasi jenis <1081>** Antara  $-5^{\circ}$  dan  $-6^{\circ}$ , lakukan penetapan menggunakan campuran *etanol P* dan *natrium hidroksida LP (2:1)* mengandung setara dengan 30 mg levotiroksin natrium anhidrat per ml.

#### Perubahan

**Air <1031> Metode I** Tidak lebih dari 11,0%.

#### Hilangkan persyaratan

**Iodida anorganik** Tidak lebih dari 0,08%.

*Larutan ekstraksi* Buat larutan *asam sulfat P* dalam air (1 dalam 100).

*Larutan pembanding* Timbang saksama sejumlah *kalium iodida P*, larutkan dalam air hingga kadar 0,131 mg setara dengan 0,100 mg per ml iodida. Pipet 0,6 ml larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *Larutan ekstraksi* sampai tanda. Tiap ml larutan pembanding mengandung 0,06  $\mu\text{g}$  iodida. [Catatan Buat larutan saat akan digunakan.]

*Larutan uji* Masukkan 7,5 mg zat ke dalam gelas piala, tambahkan 100 ml *Larutan ekstraksi* dan sonikasi selama 5 menit.

*Sistem elektroda* Gunakan elektroda spesifik untuk iodida, penunjuk ion dan elektroda pembanding perak-perak klorida yang dihubungkan dengan pH meter yang bisa mengukur potensial dengan reproduibilitas minimum  $\pm 1$  mV seperti tertera pada *pH <1071>*.

*Prosedur* Masukkan *Larutan pembanding* ke dalam gelas piala yang berisi batang pengaduk magnetik. Bilas dan keringkan elektroda, masukkan ke dalam larutan, aduk selama 5 menit atau sampai terlihat stabil dan baca potensial dalam mV. Ulangi proses ini menggunakan *Larutan uji*. Memenuhi syarat jika *Larutan uji* mempunyai potensial, dalam mV, yang lebih tinggi dari *Larutan pembanding*.

#### Hilangkan persyaratan

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

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

*Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam  $\mu\text{g}$  liotironin natrium,  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{I}_3\text{NNaO}_4$ , dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{672,96}{650,98}\right) \times 10C$$

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak liotironin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 672,96 dan 650,98 berturut-turut adalah bobot molekul liotironin natrium dan liotironin; dan  $C$  adalah kadar *Liotironin BPFI* dalam  $\mu\text{g}$  per ml *Larutan baku*.

#### Tambahkan persyaratan

##### Cemaran Organik

##### UJI 1

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

*Pengencer* Buat campuran air - *asetonitril P* (1:1).

*Larutan A* Encerkan 5 ml *asam fosfat P* dengan *Pengencer* hingga 100,0 ml.

*Fase gerak* Timbang 1,0 g *natrium 1-heptansulfonat P*, larutkan dalam 200 ml air. Tambahkan 200 ml *asetonitril P*, 400 ml *metanol P*, dan 1,0 ml *asam fosfat P*. Encerkan dengan air sampai 1000 ml.

*Larutan baku persediaan 1* Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Levotiroksin BPFI*, masukkan kedalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *Pengencer* dan 1 tetes *natrium hidroksida 10 N*, sonikasi sampai larut. Tambahkan 7 ml *Larutan A*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan baku persediaan 2* Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Liotironin BPFI*, masukkan kedalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *Pengencer* dan 1 tetes *natrium hidroksida 10 N*, sonikasi sampai larut. Tambahkan 7 ml *Larutan A*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan kesesuaian sistem* Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan 1* dan 5 ml *Larutan baku persediaan 2*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 7 ml *Larutan A* dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan baku* Pipet 4 ml *Larutan kesesuaian sistem*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 7 ml *Larutan A*, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan blangko* Pipet 7 ml *Larutan A*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *Pengencer*, dan sonikasi sampai larut. Tambahkan 7 ml *Larutan A*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm dan berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak levotiroksin dan liotironin tidak kurang dari 5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* seperti yang 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 blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. [Catatan Rekam kromatogram tidak kurang dari 6 kali waktu retensi puncak levotiroksin. Pastikan tidak ada puncak pada *Larutan blangko* yang sesuai dengan waktu retensi levotiroksin dan senyawa sejenisnya.] Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left( \frac{r_i}{r_s} \right) \left( \frac{C_s}{C_u} \right) \left( \frac{798,85}{776,87} \right) \times 100$$

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak levotiroksin pada *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar levotiroksin dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar levotiroksin natrium dalam mg per ml *Larutan uji*; 798,85 dan 776,87 berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin. [Catatan Faktor respon relatif untuk masing-masing cemaran pada Tabel 1 adalah 1,00; faktor respon relatif untuk masing-masing puncak cemaran yang tidak diketahui adalah 1,00; abaikan semua respons puncak larutan blangko dan semua respons puncak yang kurang dari 0,03%.] Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 1.

Tabel 1

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Liotironin	0,65 – 0,70	1,0
β-hidroksi-T4	0,71-0,76	0,15
Levotiroksin	1,0	-
T4-asam hidroksiasetat	1,13-1,28	0,15
N-formil-T4 dan T4-asetamid	1,47-1,53	0,15
N-asetil-T4	1,50-1,86	0,20
T4-asam asetat	2,42-2,51	0,30
T4-aldehid	3,17-3,45	0,15

T4-asam benzoat	3,46-3,70	0,15
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	2,0

## UJI 2

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

*Larutan A* Larutkan 9,7 gram asam sulfamat *P* dengan 2000 ml air. Tambahkan 1,5 gram natrium hidroksida, campur hingga larut, atur pH hingga 2,0 dengan penambahan natrium hidroksida 2 N.

*Larutan B* Gunakan asetonitril *P*.

*Pengencer 1* Buat campuran metanol *P*-*Larutan A* (9 : 1).

*Pengencer 2* Buat campuran asetonitril *P*-*Larutan A* (3 : 7), campur dengan *Pengencer 1* (1 : 1).

*Fase gerak* Gunakan campuran *Larutan A* dan *Larutan B* dengan perbandingan beragam seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

*Larutan blangko* Gunakan *Pengencer 2*

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah Levotiroksin *BPFI* dan Liotironin *BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer 1* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Larutan baku* Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer 2* hingga diperoleh kadar levotiroksin dan liotironin masing-masing lebih kurang 0,002 mg per ml.

*Larutan sensitivitas* Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan *Pengencer 2* hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,0002 mg per ml.

*Larutan identifikasi* Timbang saksama lebih kurang 5,0 mg Levotiroksin untuk identifikasi puncak *BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam 4,5 ml metanol *P*, tambahkan 0,5 ml *Larutan A*. Encerkan dengan *Pengencer 2* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer 1* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml. Encerkan larutan ini dengan *Pengencer 2* hingga kadar 0,2 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,0 mm x 15 cm dan berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Kromatograf diatur sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	70	30
10	70	30
40	20	80
50	20	80
53	70	30
75	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “*signal-to-noise*” setiap puncak pada *Larutan sensitivitas* tidak kurang dari 5. Hitung perbandingan “*signal-to-noise*” dengan rumus :

$$\frac{(2H)}{h}$$

$H$  adalah tinggi puncak dan  $h$  adalah amplitudo rata-rata garis dasar “*noise*”. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi,  $R$ , antara puncak levotiroksin dan liotironin tidak kurang dari 5.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25  $\mu$ l) *Larutan blangko*, *Larutan baku*, *Larutan identifikasi*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase liotironin natrium terhadap levotiroksin natrium dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{672,96}{650,98}\right) \times 100$$

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respon puncak liotironin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar liotironin dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar levotiroksin natrium dalam mg per ml *Larutan uji*; 672,96 dan 650,98 berturut-turut adalah bobot molekul liotironin natrium dan liotironin. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{798,85}{776,87}\right) \times 100$$

$r_i$  adalah respon puncak masing-masing cemaran lain pada *Larutan uji*;  $r_S$  adalah respon puncak levotiroksin pada *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar levotiroksin dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar levotiroksin natrium dalam mg per ml *Larutan uji*; 798,85 dan 776,87 berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin. [Catatan Abaikan puncak *Larutan blangko* dan puncak lain yang kurang dari 0,03%.] Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 2.

Tabel 2

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Liotironin	0,65	1,0
Monoklorotriiodotironin	0,94	0,15
Levotiroksin N-metilamid	0,97	0,15
Levotiroksin	1,0	-

Asam triiodotiroasetat atau T3-asam asetat	1,57	0,15
O-(4-hidroksi-3,5-diiodofenil) tiroksin atau T6	1,61	0,50
O-metil-tetraiodotiroetilamin, atau T4-amin O-metil	1,76	0,30
T4-asam asetat	1,79	0,30
Masing-masing 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 - aetonitril  $P$  (3:2). Pada tiap 1000 ml campuran ini tambahkan 0,5 ml asam fosfat  $P$ , saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan A* Larutkan 400 mg natrium hidroksida  $P$  dalam 500 ml air, dinginkan, tambahkan 500 ml metanol  $P$ .

*Larutan baku persediaan levotiroksin* Timbang saksama Levotiroksin BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

*Larutan baku persediaan liotironin* Timbang saksama Liotironin BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Buat pengenceran 1:100 menggunakan *Fase gerak*.

*Larutan baku* Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan levotiroksin* dan *Larutan baku persediaan liotironin*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar levotiroksin lebih kurang 10  $\mu$ g per ml dan liotironin lebih kurang 0,2  $\mu$ g per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar levotiroksin natrium lebih kurang 10  $\mu$ g per ml. [Catatan Sejumlah kecil natrium hidroksida metanolat 0,01  $M$  dapat digunakan untuk mempermudah kelarutan.]

*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 puncak levotiroksin dan liotironin tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk levotiroksin.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100  $\mu$ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levotiroksin natrium,  $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ , dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{798,85}{776,87}\right) \times 100$$

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak levotiroksin pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Levotiroksin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar levotiroksin natrium dalam µg per ml *Larutan uji*; 798,85 dan 776,87 berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin.

#### Perubahan

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan sesuai dengan petunjuk yang tertera pada etiket.

#### Tambahkan persyaratan

**Penandaan** Jika uji cemaran organik lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan.

## INJEKSI LIDOKAIN HIDROKLORIDA DAN EPINEFRIN

### Lidocaine Hydrochloride and Epinephrine Injection

Injeksi Lidokain dan Epinefrin adalah larutan steril yang dibuat dari lidokain hidroklorida dan epinefrin dengan penambahan *asam klorida P* dalam *Air untuk Injeksi* atau dari lidokain dan epinefrin dengan penambahan *asam klorida P* dalam *Air untuk Injeksi* atau dari lidokain hidroklorida dan epinefrin bitartrat dalam *Air untuk Injeksi*. Kadar epinefrin tidak lebih dari 0,002%. Mengandung lidokain hidroklorida,  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dan epinefrin,  $C_9H_{13}NO_3$  tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Lidokain BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Epinefrin Bitartrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

#### Kejernihan dan warna larutan

*Larutan uji* Gunakan injeksi sebagai larutan uji.

*Larutan baku* Masukkan 2,0 ml *iodum 0,100 N LV* ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Periksa secara visual injeksi (*Larutan uji*), dalam tabung kaca jernih yang sesuai dengan latar belakang putih; tidak ada warna merah muda dan tidak ada endapan. Jika terdapat warna kuning pada *Larutan uji*, ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 460 nm; serapan *Larutan uji* tidak melebihi serapan *Larutan baku*.

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,7 unit Endotoksin FI per mg lidokain hidroklorida.

**pH** <1071> Antara 3,3 dan 5,5.

**Syarat lain** Memenuhi *Identifikasi* seperti yang tertera pada *Injeksi Lidokain Hidroklorida*. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

#### Perubahan

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

*Fase gerak* Buat campuran *asam asetat glasial P*-air (50:930), atur pH hingga 3,40 dengan penambahan *natrium hidroksida LP*. Campur lebih kurang 4 bagian volume larutan dengan 1 bagian volume *asetonitril P*, hingga waktu retensi lidokain lebih kurang 4-6 menit. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih halus dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah metilparaben, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 220 µg per ml. Campur 2 ml larutan dengan 20 ml *Larutan baku*.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 85 mg *Lidokain BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 0,5 ml *asam klorida 1 N* jika perlu hangatkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung lidokain lebih kurang 1,7 mg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg lidokain hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*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 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lidokain dan metilparaben tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, lidokain hidroklorida,

$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$  dalam tiap ml injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$50 \left( \frac{270,80}{234,34} \right) \left( \frac{C}{V} \right) \left( \frac{r_U}{r_S} \right)$$

270,80 dan 234,34 berturut-turut adalah bobot molekul lidokain hidroklorida dan lidokain;  $C$  adalah kadar Lidokain BPFI dalam mg per ml Larutan baku;  $V$  adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml;  $r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak lidokain dari Larutan uji dan Larutan baku.

### Perubahan

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

**Fase gerak** Buat campuran asam asetat glasial P-air (50:930), atur pH hingga 3,40 dengan penambahan natrium hidroksida LP. Larutkan 1,1 g natrium 1-heptanasulfonat P ke dalam larutan ini dan tambahkan 1,0 ml dinatrium edetat 0,1 M. Campur lebih kurang 9 bagian volume larutan ini dengan 1 bagian volume metanol P, hingga waktu retensi epinefrin lebih kurang 4-6 menit. Saring dengan penyaring membran porositas 1  $\mu m$  atau lebih kecil dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Epinefrin Bitartrat BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 9  $\mu g$  per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

**Larutan uji** Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50  $\mu g$  epinefrin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi L1 dan detektor elektrokimia dengan tegangan +650 mV, pengatur arus latar belakang dan pencatat yang sesuai. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, seperti yang tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20  $\mu l$ ) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam  $\mu g$ , epinefrin,  $C_9H_{13}NO_3$ , dalam tiap ml injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$50 \left( \frac{183,20}{333,29} \right) \left( \frac{C}{V} \right) \left( \frac{r_U}{r_S} \right)$$

183,20 dan 333,29 berturut-turut adalah bobot molekul epinefrin dan epinefrin bitartrat;  $C$  adalah kadar Epinefrin Bitartrat BPFI dalam  $\mu g$  per ml Larutan

baku;  $V$  adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml;  $r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak epinefrin dari Larutan uji dan Larutan baku.

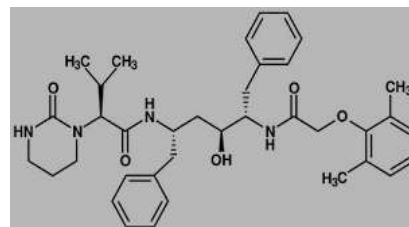
**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, tidak tembus cahaya.

**Penandaan** Penandaan menunjukkan bahwa Injeksi tidak boleh digunakan jika berwarna merah muda atau lebih gelap dari kuning pucat atau jika terbentuk endapan.

### Tambahan monografi

#### LOPINAVIR

#### Lopinavir



( $\alpha S$ )-Tetrahydro-N-[( $\alpha S$ )- $\alpha$ -[(2S,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-[2-(2,6-sililoksi)asetamido]butil]fenetil]- $\alpha$ -isopropil-2-okso-1(2H)-pirimidinasetamida [192725-17-0]

$C_{37}H_{48}N_4O_5$

BM 628,80

Lopinavir mengandung  $C_{37}H_{48}N_4O_5$ , tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk putih.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam metanol dan dalam etanol; larut dalam isopropanol.

**Baku pembanding** Lopinavir BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Campuran kesesuaian sistem Lopinavir BPFI ( $C_{29}H_{34}N_2O_4$  BM 474,59); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Lopinavir N-asetilfenoksiasetamida BPFI ( $C_{30}H_{36}N_2O_4$  BM 488,62).

#### Identifikasi

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

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

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

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

### Cemaran organik

**UJI 1** [Catatan Untuk cemaran yang tereluasi awal] *Dapar, Pengencer dan Larutan A* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan B* Campuran asetonitril P - *Dapar* (3 : 1).

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

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Campuran kesesuaian sistem Lopinavir BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Lopinavir BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
60	100	0
61	0	100
81	0	100
82	100	0
100	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak lopinavir N-formilfenoksiasetamid dan lopinavir N-asetilfenoksiasetamid tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas tidak kurang dari 15; efisiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis; faktor ikutan antara 0,8 – 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. [Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel 1.]

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 100 menit, ukur semua respons puncak. [Catatan Kumpulkan data hanya pada 60 menit pertama. Langkah berikutnya adalah untuk membilas dan

*merekondisikan kolom.*] Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

*r<sub>i</sub>* adalah respon puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r<sub>s</sub>* adalah respons puncak lopinavir dari *Larutan baku*; *C<sub>s</sub>* adalah kadar *Lopinavir BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C<sub>u</sub>* adalah kadar lopinavir dalam mg per ml *Larutan uji* dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada Tabel 1. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 1.

Tabel 1

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Lopinavir bebas amina	0,03	0,61	0,1
Lopinavir N-formilaminoalkohol	0,07	0,80	0,2
Lopinavir divalinat	0,10	0,65	0,1
Sulfolopinavir	0,13	0,76	0,1
Lopinavir fenoksiasetamid	0,25	0,96	0,1
Lopinavir N- formilfenoksiasetamid	0,59	1,3	0,1
Lopinavir N- asetilfenoksiasetamid	0,62	1,2	0,1
Lopinavir oksazin	0,90	1,1	0,1
Lopinavir	1,00	-	-
Isolopinavir	1,10	0,99	0,2
Isomer lopinavir 2,4 fenoksi	1,13	0,97	0,1
Diastereomer Lopinavir D-valin	1,25	1,1	0,1
Z – Diasiletendiamin	1,28	1,4	0,1
Diastereomer lopinavir (2R,4R)	1,32	1,0	0,1
Epimer Lopinavir (4R)	1,38	0,97	0,1
Masing- masing cemaran lain	-	1,0	0,1

**UJI 2** [Catatan Untuk cemaran yang tereluasi akhir] *Dapar, Pengencer dan Larutan A* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan B* Campuran asetonitril P - *Dapar* (3:1).

*Fase gerak* Campuran *Larutan A- Larutan B* (3:7).

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Campuran kesesuaian sistem Lopinavir BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Lopinavir BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi selama 50 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas tidak kurang dari 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 3000

lempeng teoritis; faktor ikutan antara 0,8 – 1,5; dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 3,0% [Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel 2].

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

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

$r_i$  adalah respon puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak lopinavir dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Lopinavir BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar lopinavir dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  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

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Lopinavir	1,00	-	-
Lopinavir O-asil	1,49	0,77	0,1
Epimer Lopinavir (2R)	1,91	1,1	0,1
Lopinavir diamid	4,39	1,4	0,1
Lopinavir N – asil	6,01	1,3	0,1
Lopinavir O- fenoksiaktiil	7,14	1,1	0,1
Lopinavir aminoalkohol urea	8,46	1,3	0,1
Masing- masing cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran dari Uji 1 dan Uji 2	-	1,0	0,7*

\*Tidak termasuk epimer lopinavir (4R) dan cemaran lain pada Tabel 1.

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

**Dapar** Buat larutan kalium fosfat monobasa *P* dan kalium fosfat dibasa *P* dalam air dengan kadar masing-masing lebih kurang 2,7 mg per ml dan 0,9 mg per ml, atur pH hingga lebih kurang 6,0 dengan penambahan asam fosfat *P*. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

*Pengencer* Campuran asetonitril *P* – air (1 : 1).

*Larutan A* Campuran asetonitril *P* – *Dapar* (9:11).

*Fase gerak* Gunakan *Larutan A*.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Lopinavir BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel

4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi selama 60 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas tidak kurang dari 15; efisiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis; faktor ikutan antara 0,8-1,5 dan simpangan baku relatif 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 lopinavir,  $C_{37}H_{48}N_4O_5$  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 dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Lopinavir BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar lopinavir dalam mg per ml *Larutan uji*.

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

### Tambahan monografi

#### TABLET LOPINAVIR DAN RITONAVIR Lopinavir and Ritonavir Tablets

Tablet Lopinavir dan Ritonavir mengandung lopinavir,  $C_{37}H_{48}N_4O_5$ , dan ritonavir,  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ , masing-masing tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Lopinavir BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Ritonavir BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis Gabungan Ritonavir BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

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

#### Disolusi <1231>

**Media disolusi:** 900 ml larutan polioksietilen 10 lauril eter 0,06 M; dibuat dengan melarutkan 37,56 g polioksietilen 10 lauril eter *P* dalam 1000 ml air.

**Alat tipe 2:** 75 rpm

**Waktu:** 90 menit

Lakukan penetapan jumlah lopinavir,  $C_{37}H_{48}N_4O_5$ , dan ritonavir,  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  yang terlarut dengan cara



*Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Larutan A** Buat larutan kalium fosfat monobasa P 4,1 g per liter.

**Fase gerak** Buat campuran asetonitril P – Larutan A (55:45), atur pH hingga  $4,0 \pm 0,05$  dengan penambahan asam fosfat P, saring dan awaudarakan.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Lopinavir BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 2,6 mg per ml. Timbang saksama sejumlah Ritonavir BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 1,3 mg per ml. Pipet sejumlah larutan Lopinavir BPFI dan Ritonavir BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan Media disolusi hingga kadar masing-masing larutan lebih kurang 0,104 mg per ml dan 0,026 mg per ml.

**Larutan uji** Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai. Jika perlu, encerkan dengan Media disolusi hingga kadar lopinavir dan ritonavir lebih kurang 0,104 mg per ml dan 0,026 mg per 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 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak lopinavir dan ritonavir tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan puncak lopinavir dan ritonavir antara 0,9 – 1,5; simpangan baku relatif puncak lopinavir dan ritonavir pada penyuntikan ulang 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 lopinavir dan ritonavir. Hitung persentase lopinavir,  $C_{37}H_{48}N_4O_5$ , dan ritonavir,  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  yang terlarut dengan rumus:

$$\left( \frac{r_u}{r_s} \right) \left( \frac{C_s}{L} \right) \times D \times V \times 100$$

$r_u$  dan  $r_s$  berturut-turut adalah respons puncak lopinavir atau ritonavir pada Larutan uji dan Larutan baku;  $C_s$  adalah kadar Lopinavir BPFI atau Ritonavir BPFI dalam mg per ml Larutan baku;  $L$  adalah kadar lopinavir atau ritonavir yang tertera pada etiket dalam mg per tablet;  $D$  adalah faktor pengenceran Larutan uji dan  $V$  adalah volume Media disolusi, 900 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) masing-masing lopinavir,  $C_{37}H_{48}N_4O_5$ , dan ritonavir,  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan <911>** Memenuhi syarat.

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

**Dapar 1** Buat larutan kalium fosfat monobasa P dengan kadar lebih kurang 4,1 g per liter.

**Dapar 2** Buat larutan kalium fosfat monobasa P dengan kadar lebih kurang 2,1 g per liter.

**Larutan A** Campuran asetonitril P – Dapar 1 (1:1).

**Larutan B** Buat campuran asetonitril P – 1-butanol P – Dapar 1 (15:5:80).

**Larutan C** Buat campuran asetonitril P – 1-butanol P – Dapar 1 – air (65:15:10:10).

**Larutan D** Buat campuran asetonitril P – 1-butanol P (13:3).

**Dapar** Buat larutan kalium fosfat monobasa P dan kalium fosfat dibasa P dengan kadar masing-masing lebih kurang 3,8 g per liter dan 0,25 g per liter.

**Fase gerak** Buat campuran asetonitril P – tetrahidrofuran P – 1-butanol P – Dapar (18:8:5:69). Atur pH hingga  $6,3 \pm 0,1$  dengan penambahan asam fosfat 1 M atau kalium hidroksida 1 N.

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah Ritonavir BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

**Larutan baku** Pipet sejumlah volume Larutan baku persediaan, encerkan dengan Larutan B hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per ml.

**Larutan identifikasi degradan ritonavir** Ke dalam dua labu tentukur-50 ml, masukkan masing-masing sejumlah volume sama 5,0 ml Ritonavir BPFI 1 mg per ml. Ke dalam salah satu labu, tambahkan lebih kurang 1 g asam sitrat P, kocok sampai larut. Panaskan kedua labu pada suhu 80° selama lebih kurang 24 jam. Dinginkan labu, tambahkan 13 ml natrium hidroksida LP ke dalam labu tentukur yang mengandung asam sitrat. Encerkan kedua labu dengan Larutan B sampai tanda. Campur sejumlah volume sama larutan dari kedua labu. Larutan ini mengandung ritonavir dan produk degradasi ritonavir (N-deasilvalin ritonavir, hidantoin aminoalkohol, O-asil isomer dan turunan oksazolidinon).

**Larutan identifikasi senyawa sejenis ritonavir** Timbang saksama sejumlah Senyawa sejenis gabungan Ritonavir BPFI, larutkan dan encerkan dengan Larutan C hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Encerkan sejumlah volume larutan dengan Larutan B hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

**Larutan uji** Masukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 1000 mg lopinavir dan 250 mg ritonavir ke dalam labu tentukur-250 ml. Tambahkan 25 ml Dapar 2, jika perlu agitasi untuk melarutkan selaput tablet. Tambahkan 100 ml Larutan D, kocok secara mekanik sampai tablet larut. Encerkan dengan Larutan C sampai tanda. Sentrifus sejumlah larutan, encerkan dengan Larutan B hingga kadar lopinavir dan ritonavir berturut-turut lebih kurang 2 mg per ml dan 0,5 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L26 dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi degradan ritonavir*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak O-asil isomer dan turunan oksazolidinon tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi senyawa sejenis ritonavir*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak hidroksiritonavir dan hidantoin aminoalkohol tidak kurang dari 0,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas tidak kurang dari 10,8; faktor ikutan antara 0,8 – 1,2; efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

**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 masing-masing produk degradasi ritonavir dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing degradan ritonavir dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak ritonavir dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Ritonavir BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar ritonavir dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif seperti tertera pada Tabel. [Catatan Abaikan semua puncak yang tereluasi sebelum waktu retensi puncak N-deasilvalin ritonavir dari *Larutan identifikasi degradan ritonavir*.] Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
N-deasilvalin ritonavir	0,11	0,81	0,2
Asetamidoalkohol	0,15	-	-*
2,5-tiazolilmetildikarbamat	0,24	-	-*
Hidroksiritonavir	0,36	0,86	0,3
Hidantoin amino alkohol	0,39	0,73	2,6
Ritonavir hidroperoksida	0,44	0,88	0,2
Derivat Hidantoin-oksazolidinon	0,50	-	-*

Analog etil	0,64	-	-*
O-asil isomer	0,74	1,1	0,2
BOC- aminoalkohol	0,81	-	-*
Isobutoksikarbonil aminoalkohol	0,81	-	-*
Derivat oksazolidinon	0,87	0,53	0,3
Ureidovalin isobutil ester	0,94	-	-*
Ritonavir	1,0	-	-*
4-Hidroksi isomer	1,05	-	-*
3R-Epimer	1,11	-	-*
Derivat aminoalkohol urea	1,14	-	-*
3R,5R-Epimer	1,23	-	-*
5R-Epimer	1,32	-	-*
Diasil valin urea	1,70	-	-*
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,2**
Total cemaran	-	-	3,5**

\*Hanya untuk informasi

\*\*Abaikan semua puncak yang kurang dari 0,05%

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

**Dapar 1** Buat larutan kalium fosfat monobasa P dengan kadar lebih kurang 4,1 g per liter.

**Dapar 2** Buat larutan kalium fosfat monobasa P dengan kadar lebih kurang 2,1 g per liter.

**Larutan A** Campuran asetonitril P - **Dapar 1** (1:1).

**Larutan B** Campuran asetonitril P - **1-butanol P** (13:3).

**Larutan C** Buat campuran asetonitril P - **1-butanol P** - **Dapar 1** - air (65:15:10:10).

**Fase gerak** Buat campuran asetonitril P - metanol P - tetrahidrofur P - **Dapar 1** (175:100:100:625).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Ritonavir BPFI dan Lopinavir BPFI, larutkan dan encerkan dengan **Larutan A** hingga kadar ritonavir dan lopinavir berturut-turut lebih kurang 6,25 µg per ml dan 25 µg per ml.

**Larutan uji** Masukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 1000 mg lopinavir dan 250 mg ritonavir ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 25 ml **Dapar 2**, jika perlu agitasi untuk melarutkan selaput tablet. Tambahkan 100 ml **Larutan B**, kocok secara mekanik sampai tablet larut. Encerkan dengan **Larutan C** sampai tanda. Sentrifus sejumlah larutan, kemudian encerkan dengan **Larutan A** hingga kadar lebih kurang 6,25 µg per ml ritonavir dan 25 µg per ml lopinavir.

**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 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. 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 kapasitas puncak ritonavir antara 15 – 24; faktor ikutan

puncak ritonavir antara 0,8 – 1,2; efisiensi kolom untuk puncak ritonavir tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; simpangan baku relatif puncak ritonavir dan lopinavir pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Urutan eluasi ritonavir kemudian lopinavir.]

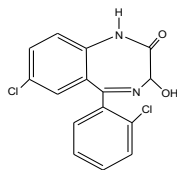
**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak ritonavir dan lopinavir. Hitung persentase lopinavir,  $C_{37}H_{48}N_4O_5$ , atau ritonavir,  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  dalam 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 lopinavir atau ritonavir pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Lopinavir BPFI* atau *Ritonavir BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar lopinavir atau ritonavir dalam µg per ml *Larutan uji*.

## LORAZEPAM

### Lorazepam



7-Kloro-5-(o-klorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroksi-2H-1,4-benzodiazepin-2-on [846-49-1]

$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

BM 321,16

Lorazepam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$ , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

**Kelarutan** Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Lorazepam BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.] **Senyawa sejenis A** *lorazepam BPFI* ( $C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_3$  BM 363,20); **Senyawa sejenis B** *lorazepam BPFI* ( $C_{13}H_9Cl_2NO$  BM 266,13); **Senyawa Sejenis C** *Lorazepam BPFI* ( $C_{15}H_8Cl_2N_2O$  BM 303,15); **Senyawa Sejenis D** *Lorazepam BPFI* ( $C_{15}H_8Cl_2N_2O_2$  BM 319,15); **Senyawa Sejenis E** *Lorazepam BPFI* ( $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$  BM 305,16).

### Perubahan

#### Identifikasi

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

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram dari *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 pada suhu 105° selama 3 jam.

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,3%.

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

### 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 zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

*Larutan identifikasi* Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 2 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Lorazepam BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 20 µg per ml.

**Enceran larutan baku A dan B** Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dengan *kloroform P* hingga kadar masing-masing 10 µg dan 4 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 2-3 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 tiap bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* dengan bercak utama yang diperoleh dari *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku A* dan *B*: jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

B. *Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 10 ml, tambahkan 2,5 ml *aseton P*, kocok, biarkan mengendap, gunakan beningan.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Lorazepam BPFI*, larutkan dalam *aseton P* hingga kadar 10 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 yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar intensitas dan ukurannya dari bercak utama dengan harga  $R_f$  sama yang diperoleh dari *Larutan baku*, setara dengan tidak lebih dari 0,01% senyawa sejenis B lorazepam.

#### Tambahkan persyaratan

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

**Fase gerak** Buat campuran air-asam asetat glasial *P-asetonitril P* (50:1,2:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Pengencer** Buat campuran *metanol P*-air (75:25).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 32 µg per ml.

**Larutan kesesuaian sistem** Buat larutan *Lorazepam BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar 3,2 mg per ml dan *Larutan 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* dengan kadar masing-masing 32 µg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 3,2 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Atur suhu kolom dan “*sample chamber*” masing-masing pada 5° dan 4°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, 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 pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0.

**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 masing-masing cemaran dalam tablet menggunakan dengan rumus:

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

$r_i$  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*;  $F$  adalah faktor respon relatif masing-masing cemaran pada *Tabel*.

Tabel

Komponen	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Lorazepam	1,0	1,0	-
Senyawa sejenis Lorazepam D	1,4	1,0	0,15
Senyawa sejenis Lorazepam A	1,7	1,0	0,10
Senyawa sejenis Lorazepam E	1,9	1,3	0,15
Senyawa sejenis Lorazepam C	2,1	1,0	0,30
Senyawa sejenis Lorazepam B	5,5	1,0	0,01
Cemaran tidak spesifik	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,75

#### Perubahan

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

**Fase gerak** Buat campuran air-asam asetat glasial *P-asetonitril P* (50:1,2:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Pengencer** Buat campuran *metanol P*-air (75:25).

**Larutan baku** Timbang saksama dan encerkan dengan dalam *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** Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Atur suhu kolom dan “*sample chamber*” berturut-turut pada 5° dan 4°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons seperti tertera pada *Prosedur*: 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 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram puncak sekurang-kurangnya 50 menit dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lorazepam,  $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$ , 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 *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*.

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

## TABLET LORAZEPAM

### Lorazepam Tablets

Tablet Lorazepam mengandung lorazepam,  $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$ , 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. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.] *Senyawa sejenis A lorazepam BPFI* ( $C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_3$  BM 363,20); *Senyawa sejenis B lorazepam BPFI* ( $C_{13}H_9Cl_2NO$  BM 266,13); *Senyawa Sejenis C Lorazepam BPFI* ( $C_{15}H_8Cl_2N_2O$  BM 303,15); *Senyawa Sejenis D Lorazepam BPFI* ( $C_{15}H_8Cl_2N_2O_2$  BM 319,15); *Senyawa Sejenis E Lorazepam BPFI* ( $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$  BM 305,16).

### 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*. 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.

*Fase gerak dan Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali penggunaan volume injeksi 50 µl.

*Larutan baku* Buat larutan dengan kadar diketahui dengan cara menimbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, tambahkan *etanol P* untuk melarutkan, tidak lebih dari 10% jumlah volume akhir. Tambahkan *Media disolusi* sampai tanda.

*Larutan uji* Gunakan alikot.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q) dan dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Perubahan

**Keseragaman sediaan <911>** Memenuhi syarat.

*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 *Pengencer* sejumlah 50% isi labu, sonikasi selama 10 menit dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sentrifus sebagian larutan selama 10 menit pada 2000 rpm. Kadar larutan lebih kurang 0,1 mg per ml.

**Prosedur** Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram puncak sekurang-kurangnya 50 menit dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lorazepam,  $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$ , dalam serbuk tablet 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 *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*.

### 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, 20 µg 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 2-3 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 dalam air dengan kadar 67,7 g per liter. Atur pH  $5,0 \pm 0,5$  dengan *asam asetat glasial P*.

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P-air* (50:1,2:50), saring dan awaudarakan.

*Pengencer* Campuran *metanol P-Dapar* (75:25).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,6 µg per ml.

*Larutan identifikasi puncak* Buat larutan mengandung 0,16 mg per ml *Lorazepam BPFI*; dan 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* Buat larutan dengan kadar lebih kurang 0,16 mg per ml lorazepam, yang dibuat dengan cara sebagai berikut: timbang saksama serbuk tablet setara dengan 21,3 mg lorazepam ke dalam labu tentukur 25-ml. Tambahkan 20,0 ml *Pengencer*, aduk selama 15 menit, jangan diencerkan sampai tanda. Sentrifus pada 2000 rpm selama 15 menit, saring supernatan melalui membran polietersulfon dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Pengencer*.

*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. Pertahankan suhu kolom pada 5°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Alat dilengkapi dengan "sample chamber", 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%; [Catatan *Perkiraan waktu retensi relatif dapat dilihat 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	0,1
Produk tidak spesifik	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	4,0

**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 50 menit dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

$r_i$  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*;  $F$  adalah faktor respon relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel*.

#### 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. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Pengencer** Campuran *metanol P-air* (85:15)

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, larutkan dalam *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 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 penyuntikan 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,  $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$ , dalam 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 *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*.

#### Perubahan

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

### TABLET LOSARTAN KALIUM Losartan Potassium Tablets

Tablet Losartan Kalium mengandung losartan kalium,  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Losartan Kalium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [*Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.*]

**Identifikasi** 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, awaudarakan.

**Alat tipe 2:** 50 rpm

**Waktu:** 30 menit

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif jika perlu bertahap dalam *Media disolusi* hingga kadar  $L/1000$  mg per ml,  $L$  adalah kadar dalam mg seperti yang tertera pada etiket.

**Larutan uji** Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$  yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 256 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$  yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_u}{A_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right) \times V \times 100$$

$A_U$  dan  $A_S$  berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar dalam mg per tablet yang tertera pada etiket dan  $V$  adalah volume dalam ml *Media disolusi*, 900 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Tambahkan persyaratan

##### UJI 2

*Media disolusi*: 900 ml air, awaudarakan

*Alat tipe 2*: 75 rpm

*Waktu*: 30 menit

**Dapar** Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 1,4 mg per ml, atur pH hingga  $3,3 \pm 0,1$  dengan penambahan *asam fosfat P*.

**Fase gerak** Buat campuran *metanol P-asetonitril P-Dapar* (1:1:3).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi*, jika perlu secara bertahap hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,028 mg per ml.

##### Larutan uji

*Tablet losartan kalium 25 mg* Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45  $\mu m$ .

*Tablet losartan kalium 50 dan 100 mg* Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45  $\mu m$ . Encerkan filtrat dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar 0,028 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5  $\mu m$ . Pertahankan suhu kolom pada 45°. 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 tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10  $\mu l$ ) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$  yang terlarut dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar dalam mg per tablet yang tertera pada etiket dan  $V$  adalah volume dalam ml *Media disolusi*, 900 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket.

##### UJI 3

*Media disolusi*: 900 ml air, awaudarakan.

*Alat tipe 2*: 50 rpm

**Waktu**: 30 menit untuk tablet losartan kalium 25 mg dan 50 mg, 45 menit untuk tablet losartan kalium 100 mg.

**Dapar** Buat larutan *asam fosfat 0,025 M*, atur pH hingga 2,15 dengan penambahan *natrium hidroksida LP*.

**Fase gerak** Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (2:3).

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* lebih kurang 10% dari volume labu, tambahkan *Media disolusi* hingga lebih kurang 50%. Sonikasi tidak kurang dari 15 menit. Dinginkan sampai suhu ruang, dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda hingga kadar 0,27 mg per ml.

**Larutan baku** Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* hingga kadar seperti tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Tablet Losartan Kalium (mg)	Kadar (mg per ml)
25	0,027
50	0,054
100	0,108

**Larutan uji** Saring sejumlah alikot melalui penyaring membran polietilen dengan porositas 10  $\mu m$ .

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3,5  $\mu m$ . Atur suhu kolom pada 40°. 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 tidak lebih dari 2,0%.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10  $\mu l$ ) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$  yang terlarut dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah jumlah losartan kalium dalam mg per tablet yang tertera pada etiket dan  $V$  adalah volume dalam ml *Media disolusi*, 900 ml.



**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket untuk tablet 25 mg dan 50 mg; dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket untuk tablet 100 mg.

### Perubahan

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

*Prosedur untuk keseragaman kandungan*

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

**Dapar** Buat larutan kalium fosfat monobasa P 1,36 mg per ml, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

**Fase gerak** Buat campuran asetonitril P-Dapar (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Pengencer** Timbang 17,42 g kalium fosfat dibasa P, larutkan dalam 900 ml air. Atur pH hingga 8,0 dengan penambahan asam fosfat P. Encerkan dengan air hingga 1000 ml. Pengenceran lebih lanjut 1 dalam 10.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Losartan Kalium BPFI, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

**Larutan uji persediaan** Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 65 ml Pengencer, kocok secara mekanik lebih kurang 30 menit. Tambahkan Pengencer sampai tanda.

**Larutan uji** Encerkan sejumlah volume Larutan uji persediaan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml. Saring dan gunakan filtrat.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis 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 losartan kalium, C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O dalam tablet 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 Larutan uji dan Larutan baku;  $C_S$  adalah kadar Losartan Kalium BPFI dalam mg per ml Larutan baku dan  $C_U$  adalah kadar losartan kalium dalam mg per ml Larutan uji.

### Perubahan

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

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

**Larutan baku persediaan** Gunakan Larutan baku seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

**Larutan baku** Encerkan sejumlah volume Larutan baku persediaan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per ml.

**Larutan sensitivitas** Encerkan sejumlah volume Larutan baku dengan Larutan A (1 dalam 10).

**Sistem kromatografi** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan 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" puncak losartan pada penyuntikan pertama tidak lebih kecil dari 10, apabila tidak memenuhi, perbandingan "signal to noise" harus lebih besar dari 3 dan simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan lebih kecil dari 25%. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 untuk puncak Losartan, 1H-dimer, dan 2H-dimer; resolusi,  $R$ , antara 1H-dimer dan 2H-dimer tidak kurang 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. Identifikasi puncak menggunakan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel 2*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam Larutan uji;  $r_S$  adalah respons puncak losartan dalam Larutan baku;  $C_S$  adalah kadar Losartan Kalium BPFI dalam mg per ml Larutan baku dan  $C_U$  adalah kadar losartan kalium dalam mg per ml Larutan uji. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2* sebagai berikut:

Tabel 2

Senyawa	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Losartan	1,0	-
1H-Dimer	2,4	0,5
2H-Dimer	2,9	0,5
Total cemaran	-	1,0

### Perubahan

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

**Dapar** Buat larutan kalium fosfat monobasa P 1,25 mg per ml dan natrium fosfat dibasa P 1,5 mg per ml, pH larutan ini mendekati 7,0. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm dan awaudarakan.

**Larutan A** Campuran **Dapar** - asetonitril P (17:3).

**Larutan B** Gunakan asetonitril P.

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

**Larutan kesesuaian sistem persediaan** Timbang saksama 12 mg **Losartan Kalium BPFI** masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml air dan 5 ml asam klorida 0,1 N. Masukkan labu tentukur ke dalam oven 105° selama 1-2 jam, dan dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 5,0 ml natrium hidroksida 0,1 N dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan asam klorida 0,1 N atau natrium hidroksida 0,1 N [Catatan **Larutan** mengandung 1H-dimer dan 2H-dimer sehingga larutan mungkin keruh.]

**Larutan kesesuaian sistem** Tambahkan 3 ml asetonitril P ke dalam 7 ml **Larutan kesesuaian sistem persediaan** untuk menjernihkan.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah **Losartan Kalium BPFI**, larutkan dan encerkan dengan **Larutan A** hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

**Larutan uji persediaan** Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan **Larutan A** hingga 50% volume labu. Sonikasi selama 15 menit dengan sesekali dikocok. Sonikasi kembali selama 10 menit. Encerkan dengan **Larutan A** sampai tanda.

**Larutan uji** Encerkan sejumlah volume **Larutan uji persediaan** secara kuantitatif, dan jika perlu bertahap dengan **Larutan A** hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml. Saring melalui penyaring membran PTFE atau yang setara dengan porositas 0,45 µm.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	<b>Larutan A</b> (%)	<b>Larutan B</b> (%)
0	80	20
10	40	60
11	80	20

15 80 20

Lakukan kromatografi terhadap **Larutan Kesesuaian sistem**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak 1H-dimer dan 2H-dimer lebih besar dari 2,0 dan faktor ikutan puncak masing-masing dari losartan, 1H-dimer dan 2H-dimer lebih kecil dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan dari puncak losartan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom lebih besar dari 3000 lempeng teoritis 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 selama lebih kurang lima kali waktu retensi losartan, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase losartan kalium, C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O, dalam tablet dengan rumus:

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

*r<sub>U</sub>* dan *r<sub>S</sub>* berturut-turut adalah respons puncak **Larutan uji** dan **Larutan baku**; *C<sub>S</sub>* adalah kadar **Losartan Kalium BPFI** dalam mg per ml **Larutan baku** dan *C<sub>U</sub>* adalah kadar losartan kalium dalam mg per ml **Larutan uji**.

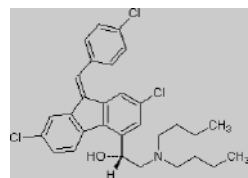
**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

### Tambahkan persyaratan

**Penandaan** Jika uji disolusi lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

### Tambahan monografi

#### LUMEFANTRIN Lumefantrine



(±)-2,7-Dikloro-9-[(Z)-p-klorobenzilidin]-  
α[(dibutilamino)metil]-florene-4-metanol [82186-77-4]  
C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>NO BM 528,94

Lumefantrine mengandung C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>NO tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%.

**Pemerian** Serbuk hablur kuning.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air; larut dalam diklorometan; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; mudah larut dalam N,N-dimetilformamida, dalam kloroform, dan dalam etil asetat.

**Baku pembanding** *Lumefantrin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Lumefantrin BPFI* ( $C_{30}H_{32}Cl_3NO$  BM 528,94).

#### Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lumefantrin BPFI*.

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

**Logam berat** <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

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

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

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

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Lumefantrin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam diklorometan *P* hingga 10% volume labu. Encerkan dengan asetonitril *P* hingga tanda. Diperoleh kadar lumefantrin 50 µg per ml.

*Larutan baku* Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan asetonitril *P* hingga diperoleh kadar 1 µg per ml.

**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:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Desbutil lumefantrin	0,68	1,1	0,05
Lumefantrin	1,0	-	-
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,3

[Catatan Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%].

**Kejernihan larutan** Harus jernih atau lebih jernih dibandingkan dengan air, diklorometan atau *Suspensi baku*. Lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut:

*Larutan hidrazin sulfat* Timbang saksama lebih kurang 100 mg *hidrasin sulfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dalam air sampai tanda. Diamkan selama 4-6 jam sebelum digunakan.

*Larutan metenamin* Timbang saksama lebih kurang 2,5 g *metenamin P*, masukkan ke dalam gelas ukur bertutup 100-ml. Tambahkan 25 ml air, tutup, kocok hingga larut.

*Suspensi opalesen primer* Pipet 25 ml *Larutan hidrazin sulfat*, tambahkan ke *Larutan metenamin* yang telah dibuat sebelumnya. Diamkan selama 24 jam. Suspensi stabil selama 2 bulan setelah pembuatan, simpan dalam wadah kaca dengan permukaan yang halus. Suspensi tidak boleh melekat pada permukaan gelas, kocok sebelum digunakan.

*Suspensi opalesen persediaan* Pipet 15 ml *Suspensi opalesen primer* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Gunakan suspensi dalam waktu 24 jam.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. larutkan dan encerkan dengan diklorometan *P* sampai tanda.

*Suspensi baku* Pipet 5 ml *Suspensi opalesen persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Hanya dibuat jika *Larutan uji* tidak sejernih air atau diklorometan.

**Prosedur** Pipet beberapa ml *Larutan uji* ke dalam tabung reaksi tidak berwarna dan transparan dengan dasar tabung rata dengan diameter dalam 15-25 mm setinggi 40 mm. Dengan cara yang sama masukkan *Suspensi baku* dan diklorometan ke dalam tabung reaksi terpisah. Bandingkan kejernihan *Larutan uji*, *Suspensi baku*, air dan diklorometan diatas dasar hitam, dilihat dari atas. Difusi cahaya harus dapat membedakan *Suspensi baku* dengan diklorometan. Jika *Larutan uji* sejernih air atau diklorometan tidak perlu membuat *Suspensi baku*.

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

*Dapar* Timbang 5,65 g *natrium 1-heksansulfonat P* dan 2,75 g *natrium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 900

ml air. Atur pH hingga 2,3 dengan penambahan *asam fosfat P*. Encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Larutan A asetonitril P – Dapar (3:7)*

*Larutan B asetonitril P – isopropanol (54:46)*

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

*Larutan kesesuaian sistem persediaan* Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis A lumefantrin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dalam *diklorometan P* hingga 10% volume labu. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda hingga diperoleh kada 10 µg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Lumefantrin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 1 ml *diklorometan P*. Tambahkan 1 ml *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Lumefantrin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *diklorometan P* hingga 10% volume labu. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda hingga diperoleh kadar 1 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *diklorometan P* hingga 10% volume labu. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda hingga diperoleh kadar 1 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 50 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,8 µm. Atur suhu awal kolom 50° dan suhu akhir 35°. Laju alir lebih kurang 2,5 ml per menit. Lakukan eluasi selama lebih kurang 20 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lumefantrin dan senyawa sejenis *A lumefantrin* tidak kurang 1,3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,1 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0%.

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
6,0	50	50
6,4	30	70
10,0	25	75
15	10	90
15,1	65	35
20,0	65	35

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram. Ukur respon puncak utama. Hitung persentase lumefantrin,  $C_{30}H_{32}Cl_3NO$ , dengan rumus:

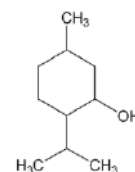
$$\left( \frac{r_u}{r_s} \right) \left( \frac{C_s}{C_u} \right) \times 100$$

$r_u$  dan  $r_s$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Lumefantrin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar lumefantrin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu ruang.

## MENTOL

### Menthol



*Sikloheksanol, 5-Metil-2-(1-metiletil)* [1490-04-6]

$C_{10}H_{20}O$

BM 156,27

### Perubahan

Mentol adalah alkohol yang diperoleh dari bermacam-macam minyak permen atau yang dibuat secara sintetik. Mentol dapat berupa levorotatori (*l*-mentol) yang berasal dari alam atau sintetik, atau rasemat (*dl*-mentol). Mengandung  $C_{10}H_{20}O$  tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%.

**Pemerian** Hablur heksagonal atau serbuk hablur, tidak berwarna, biasanya berbentuk jarum, atau massa yang melebur; bau enak seperti minyak permen.

**Kelarutan** Sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam heksan; mudah larut dalam asam asetat glasial, dalam minyak mineral, dalam minyak lemak dan dalam minyak atsiri.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Mentol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. 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*.

#### Tambahkan persyaratan

B. Memenuhi persyaratan *Rotasi optik* <1081>.

**Jarak lebur l-mentol** <1021> Antara 41° dan 44°.

**Jarak beku dl-mentol** <1101> Lakukan penetapan sebaiknya dalam ruangan dengan suhu di bawah 30°

dan kelembaban relatif di bawah 50%. Masukkan lebih kurang 10 g mentol *rasemat*, yang sebelumnya telah dikeringkan dalam desikator di atas silika gel selama 24 jam, ke dalam tabung reaksi kering dengan diameter dalam 18 - 20 mm, dan lelehkan isinya pada suhu lebih kurang 40°. Masukkan tabung reaksi dalam air dengan suhu antara 23°-25°, dan aduk isi tabung terus menerus dengan termometer, atur ujung termometer tetap terendam dalam cairan. Mentol *rasemat* membeku pada suhu antara 27° - 28°. Setelah suhu beku stabil, tambahkan beberapa mg mentol *rasemat* yang telah dikeringkan ke dalam massa yang membeku, dan lanjutkan pengadukan: setelah beberapa menit suhu naik dengan cepat menjadi 30,5° hingga 32,0°.

**Rotasi jenis** <1081> Antara -51° dan -45° untuk *l*-mentol; antara -2° dan +2° untuk *dl*-mentol; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* yang mengandung 100 mg per ml.

**Residu tidak mudah menguap** Tidak lebih dari 0,05%. Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, uapkan dalam cawan porselen terbuka yang telah ditara, di atas tangas uap, dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam.

**Senyawa mudah teroksidasi dalam *dl*-mentol** Masukkan 500 mg zat ke dalam tabung reaksi yang bersih dan kering, tambahkan 10 ml larutan kalium permanganat, yang dibuat dengan mengencerkan 3 ml *kalium permanganat 0,1 N* dengan air hingga 100 ml, dan tempatkan tabung reaksi dalam gelas piala yang berisi air dengan suhu antara 45°-50°. Angkat tabung dari tangas air pada selang waktu 30 detik, campur cepat dengan pengocokan: warna ungu kalium permanganat masih tampak setelah 5 menit.

#### **Hilangkan Persyaratan**

**Kemurnian kromatografi** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan dekanol dan mentol dalam *eter P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, larutkan dalam 50 ml *eter P* dan campur. Encerkan 25 ml larutan dengan *eter P* hingga 100 ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 10% fase diam G16 pada partikel penyangga *SIAB*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing lebih kurang pada 260°, 240° dan 170°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 50 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif mentol terhadap dekanol lebih kurang 0,7; resolusi, *R*, antara kedua puncak tersebut tidak

kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif dari perbandingan respons puncak antara mentol dan dekanol tidak lebih dari 2%.

*Prosedur* Suntikkan 2 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak mentol tidak kurang dari 97% dari jumlah semua puncak respons, kecuali respons puncak eter.

#### **Tambahkan persyaratan**

**Senyawa sejenis** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%, total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku internal*, *Larutan baku*, *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

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

*Prosedur* Suntikkan lebih kurang 1 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<sub>i</sub>* adalah respon puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji* dan *r<sub>T</sub>* adalah total semua respons puncak dari *Larutan uji*.

#### **Tambahkan persyaratan**

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

*Larutan baku internal* Timbang sejumlah anetol, larutkan dan encerkan dengan *heksan P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

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

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

*Sistem kromatografi* Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m dilapisi 1 µm fase diam *G16*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 10 ml per menit dan sistem injeksi dengan “*split ratio*” 10:1. Pertahankan suhu injektor, kolom dan detektor berturut-turut pada 250°, 130° dan 250°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk mentol dan anetol berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0; faktor ikutan tidak lebih besar dari 2,0 dan simpangan baku

perbandingan relatif respons puncak mentol terhadap anetol 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 utama. Hitung persentase mentol, C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O, 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 perbandingan respons puncak mentol terhadap anetol pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Mentol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar mentol dalam mg per ml *Larutan uji*.

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

**Penandaan** Pada etiket harus tertera mentol **rasemat** atau mentol-levorotatori.

## TABLET MERKAPTOPURIN Mercaptopurine Tablets

Tablet Merkaptopurin mengandung merkaptopurin, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S.H<sub>2</sub>O, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Merkaptopurin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. *[Peringatan Dapat menyebabkan kanker dan berbahaya pada sistem reproduksi.]*

### Perubahan

#### Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 325 nm±2 nm dan perbandingan serapan pada panjang gelombang 255 nm dan 325 nm tidak lebih dari 0,09. Lakukan penetapan menggunakan larutan *metanol P*-air (1:1) dengan kadar 5 µg per ml (dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*).

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 asam klorida 0,1 N

*Alat tipe 2* : 50 rpm

*Waktu* : 60 menit

Lakukan penetapan jumlah C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S.H<sub>2</sub>O yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Fasa gerak* Gunakan asam asetat P 0,1% dalam air.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Merkaptopurin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar yang dikehendaki.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 230 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi merkaptopurin tidak kurang dari 4 menit 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 jumlah C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S.H<sub>2</sub>O yang terlarut.

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S.H<sub>2</sub>O dari jumlah yang tertera pada etiket.

##### UJI 2

*Media disolusi*, *Alat*, *Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji 1*.

*Waktu*: 120 menit.

*Toleransi* Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S.H<sub>2</sub>O, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan <911>** Memenuhi syarat.

### Tambahkan persyaratan

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

*Larutan A* Gunakan asam format P 0,1%.

*Larutan B* Campuran *metanol P*- *Larutan A* (1:49).

*Larutan C* Campuran *metanol P*-*Larutan A* (1:1).

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

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Merkaptopurin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Kadar merkaptopurin lebih kurang 0,06 mg per ml. *[Catatan Gunakan metanol P setara dengan 2,5% volume labu untuk membantu kelarutan.]*

*Larutan baku* Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar 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 persediaan** Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sejumlah 10% volume labu, kocok secara mekanik tidak kurang dari 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Saring menggunakan penyaring membran PVDF dengan porositas 0,45 µm, buang 3 ml filtrat pertama.

**Larutan uji** Pipet 6 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Kadar merkaptopurin lebih kurang 0,12 mg per ml. Saring menggunakan penyaring membran PVDF dengan porositas 0,45 µm, buang 5 ml filtrat pertama. [Catatan Gunakan *Larutan uji* dalam waktu 1 jam.]

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Suhu kolom 30°. Suhu sampel 4°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf 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 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 dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak merkaptopurin dalam *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Merkaptopurin BPF1 dalam µg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar merkaptopurin dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran. [Catatan Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%]. Masing-masing

cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A	0,54	6,3	0,3
Merkaptopurin	1,00	-	-
Merkaptopurin disulfida	2,90	4,4	0,4
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	0,6

### Perubahan

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

**Larutan A** Timbang sejumlah *amonium asetat P*, larutkan dan encerkan hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,77 g per liter.

**Larutan B** Campuran *metanol P* - *Larutan A* (1:19).

**Larutan C** Campuran *metanol P* - *Larutan A* (3:7).

**Fase gerak** Buat Campuran *Larutan B* - *Larutan C* (4:1), saring dan awaudarakan.

**Pengencer** Buat campuran *metanol P* - air (1:1).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Merkaptopurin BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sejumlah 50% volume labu. Kocok secara mekanik sampai larut, dan encerkan dengan air sampai tanda. Kadar merkaptopurin lebih kurang 0,25 mg per ml.

**Larutan uji persediaan** Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sejumlah 50% volume labu, kocok secara mekanik tidak kurang dari 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda, kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per ml. Saring menggunakan penyaring membran PVDF dengan porositas 0,45 µm, buang 3 ml filtrat pertama.

**Larutan uji** Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 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 2,0 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, ukur respons puncak utama. Hitung persentase merkaptopurin,  $C_5H_4N_4S \cdot H_2O$ , dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{170,19}{152,18}\right) \times 100$$

$r_U$  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 merkaptopurin dalam mg per ml *Larutan uji*; 170,19 dan 152,18 berturut-turut adalah bobot molekul merkaptopurin dan merkaptopurin anhidrat.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

#### Perubahan

**Penandaan** Jika uji disolusi lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

## MEROPENEM UNTUK INJEKSI

### Meropenem for Injection

Meropenem untuk Injeksi adalah campuran kering steril Meropenem dan Natrium Karbonat, mengandung meropenem,  $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Meropenem BPFI*; merupakan bentuk trihidrat, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

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

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

**Endotoksin bakteri** <201> Mengandung tidak lebih dari 0,125 Unit Endotoksin FI per mg meropenem.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat, seperti tertera pada *Penyaringan membran dalam Uji Sterilitas Sediaan*.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 7,3 dan 8,3; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 20.

**Susut pengeringan** <1121> Antara 9,0% dan 12,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 6 jam.

**Bahan partikulat** <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

#### Hilangkan persyaratan

**Kemurnian kromatografi** Cemar dengan waktu retensi lebih kurang 0,45 relatif terhadap meropenem tidak lebih dari 0,8%; cemar dengan waktu retensi 1,9 relatif terhadap meropenem tidak lebih dari 0,6%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Asam fosfat encer, Pelarut, Fase gerak, dan Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi dalam Meropenem*.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Meropenem BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,029 mg per ml. [Catatan Segera setelah pembuatan, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 24 jam].

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat setara dengan 50 mg meropenem berdasarkan yang tertera pada etiket, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut*, sampai tanda. Gunakan segera.

*Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi dalam Meropenem*. Hitung persentase masing-masing cemar dalam meropenem untuk injeksi dengan rumus:

$$10C\left(\frac{P}{m}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

$C$  adalah jumlah dalam mg *Meropenem BPFI* dalam *Larutan baku*;  $P$  adalah persentase meropenem yang tertera pada etiket dalam *Meropenem BPFI* dihitung terhadap zat anhidrat;  $m$  adalah jumlah dalam mg meropenem untuk membuat *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket;  $r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemar dari *Larutan uji*; dan  $r_s$  adalah respons puncak meropenem dari *Larutan baku*.

#### Tambahkan persyaratan

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

*Larutan A* Campuran *asam fosfat P*- air (1:10).

*Dapar* Buat campuran *trietilamin P* - air (1:900). Atur pH dengan penambahan *Larutan A* hingga pH 5,0 ± 0,1, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P* - *Dapar* (7:100), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Meropenem BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar 0,029 mg per ml. [Catatan Segera setelah dibuat, simpan dalam lemari pendingin. *Larutan stabil selama 24 jam*.]



**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga diperoleh kadar meropenem setara dengan 5 mg per ml. Larutan harus dibuat segar dan digunakan segera.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit. [Catatan Atur laju alir hingga waktu retensi meropenem lebih kurang 5-7 menit.] Waktu elusi 3 kali waktu retensi meropenem. 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 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 masing-masing cemaran dalam injeksi dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak meropenem dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Meropenem BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar meropenem dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $P$  adalah potensi meropenem dalam Meropenem BPFI (mg per mg). Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Cemaran meropenem I	0,45	0,8
Cemaran meropenem II	1,9	0,6

#### Perubahan

**Natrium** Antara 80% dan 120% dari jumlah natrium yang tertera pada etiket.

**Larutan A** Buat larutan kalium klorida *P* dengan kadar 38,1 g per liter.

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah natrium klorida *P*, yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 25,42 µg per ml.

**Larutan baku** Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan A* hingga 10% volume labu, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 2,5 µg per ml.

**Larutan uji persediaan 1** (Untuk wadah dosis tunggal) Konstitusikan meropenem untuk injeksi yang

terdapat dalam wadah dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Ambil seluruh larutan sedapat mungkin menggunakan jarum hipodermik dan siring yang sesuai, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan air sampai tanda. Kadar meropenem lebih kurang 0,125 mg per ml.

**Larutan uji persediaan 2** (Jika pada etiket tercantum meropenem diberikan dalam volume tertentu larutan terkonstitusi) Konstitusikan meropenem untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan terkonstitusi ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan air sampai tanda. Kadar meropenem lebih kurang 0,125 mg per ml.

**Larutan uji** Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Larutan A* sebanyak 10% dari volume labu, encerkan dengan air sampai tanda hingga diperoleh kadar 0,0125 mg per ml.

**Blanko Campuran Larutan A – air (1:10).**

**Prosedur** Ukur serapan *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blanko* secara berurutan pada garis emisi 589,6 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu “hollow” katoda natrium dan “single-slot burner”, menggunakan nyala asetilen-udara. Hitung persentase natrium, Na, dalam meropenem untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left( \frac{A_u}{A_s} \right) \left( \frac{C_s}{C_u} \right) \left( \frac{22,99}{58,44} \right) \times 100$$

$A_u$  dan  $A_s$  berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar natrium klorida dalam µg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar meropenem dalam µg per ml *Larutan uji*; 22,99 adalah bobot atom natrium; dan 58,44 adalah bobot molekul natrium klorida.

#### Perubahan

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

**Larutan A** Campuran asam fosfat *P* - air (1:10).

**Dapar** Encerkan 15 ml larutan tetrabutylamonium hidroksida *P* 25% dengan air hingga 750 ml. Atur pH hingga 7,5±0,1 dengan penambahan *Larutan A*.

**Fase gerak** Buat campuran metanol *P* - asetonitril *P* - *Dapar* (2:3:15), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Meropenem BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,11 mg per

ml. Setelah dibuat, segera simpan larutan dalam lemari pendingin, dan gunakan larutan sebelum 24 jam.

**Larutan uji persediaan 1** (untuk wadah dosis tunggal) Konstitusikan meropenem untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Ambil seluruh larutan sedapat mungkin menggunakan jarum hipodermik dan siring yang sesuai, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan air sampai tanda hingga diperoleh kadar meropenem setara dengan 1 mg per ml.

**Larutan uji 1** Encerkan sejumlah volume *Larutan uji persediaan 1* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Biarkan *Larutan uji 1* selama 2 jam pada suhu  $25^{\circ} \pm 1^{\circ}$  sebelum digunakan.

**Larutan uji persediaan 2** (jika pada etiket tercantum meropenem diberikan dalam volume tertentu larutan terkonstitusi) Konstitusikan meropenem untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan terkonstitusi ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan air sampai tanda hingga diperoleh kadar meropenem setara dengan lebih kurang 1 mg per ml.

**Larutan uji 2** Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan 2* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Biarkan *Larutan uji 2* selama 2 jam pada suhu  $25^{\circ} \pm 1^{\circ}$  sebelum digunakan.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 4,6 mm  $\times$  25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5  $\mu$ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. [Catatan Atur laju alir hingga waktu retensi meropenem lebih kurang 6-8 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 2,0%.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20  $\mu$ l) *Larutan baku*, *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase meropenem,  $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ , dari wadah atau larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

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

$r_U$  adalah respons puncak meropenem dari *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2*;  $r_S$  adalah respons puncak meropenem dari *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Meropenem BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar meropenem dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan yang tertera pada

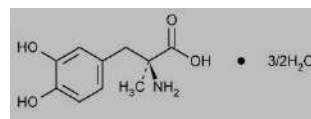
etiket dan *P* adalah potensi meropenem dalam *Meropenem BPFI* (mg per mg).

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam wadah padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*, pada suhu ruang terkendali.

**Penandaan** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*. Pada etiket harus tertera jumlah natrium (Na) dalam mg, pada dosis pemberian meropenem.

## METILDOPA

### Methyldopa



*L-3-(3,4-Dihidroksifenil)-2-metilalaninseskuhidrat*  
[41372-08-1]

$C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$

BM 238,24

Anhidrat [555-30-6]

BM 211,22

Metildopa mengandung  $C_{10}H_{13}NO_4$ , tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk halus, putih sampai putih kekuningan; tidak berbau; dapat mengandung gumpalan rapuh.

**Kelarutan** Agak sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam *asam klorida 3 N*; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Metildopa BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *3-O-Metilmethylmetildopa BPFI* ( $C_{11}H_{15}NO_4$  BM 225,25); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

### Perubahan

#### Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metildopa BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada 10 mg zat tambahkan 0,15 ml *ninhidrin P* dalam *asam sulfat P* (1 dalam 250); terjadi warna ungu tua dalam waktu 5-10 menit. Tambahkan 0,15 ml air; warna berubah menjadi kuning kecoklatan pucat.

**Keasaman** Larutkan 1,0 g zat dalam *air bebas karbon dioksida P*, dengan bantuan pemanasan, tambahkan 1 tetes *merah metil LP*, dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N* hingga warna kuning; diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml.

#### Perubahan

**Rotasi jenis** <1081> Antara  $-25^{\circ}$  dan  $-28^{\circ}$ , dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 440 mg per 10 ml pelarut yang dibuat sebagai berikut: larutkan *aluminium klorida P* yang telah diperlakukan dengan arang jerap dalam air (2 dalam 3), saring, dan atur pH hingga 1,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 0,25 N*.

**Air** <1031> *Metode I* Antara 10,0% dan 13,0%.

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

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

#### Perubahan

**3-O-Metilmetildopa** Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Buat campuran *1-butanol P-asam asetat glisial P-air* (13:3:5) yang dibuat segar.

*Penjerap* Lempeng kromatografi lapis tipis dengan bahan selulose yang sesuai, setebal 250  $\mu\text{m}$ , yang telah dicuci dengan *Fase gerak*. Cuci lempeng dengan meletakkan di dalam wadah berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga bagian atas lempeng, keringkan dengan aliran udara kering.

*Larutan penampak bercak 1* Larutkan 300 mg *p-nitroanilin P* dalam 100 ml *asam klorida 10 N* (*Larutan A*). Larutkan 2,5 g *natrium nitrit P* dalam 50 ml air (*Larutan B*). Campur 90 ml *Larutan A* dan 10 ml *Larutan B*. Buat larutan segar sesaat sebelum digunakan.

*Larutan penampak bercak 2* Larutkan 25 g *natrium karbonat P* dalam 100 ml air.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *3-O-Metilmetildopa BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar 100  $\mu\text{g}$  per ml.

*Larutan uji* Buat larutan 10 mg per ml dalam *metanol P*.

*Prosedur* Totolkan 2 kali, tiap kali dengan 10  $\mu\text{l}$  *Larutan uji* dan 10  $\mu\text{l}$  *Larutan baku* pada *Penjerap*. Diameter bercak tidak lebih dari 0,5 cm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat sampai lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dengan aliran udara

kering hingga tidak lagi berbau asam asetat. Letakkan lempeng dengan posisi tegak dan semprot dengan *Larutan penampak bercak 1* hingga lempeng cukup basah dan merata (jangan berlebihan). Letakkan lempeng dengan posisi mendatar, dan keringkan hingga sempurna dengan aliran udara hangat kering hingga tidak lagi berbau asam klorida. Letakkan lempeng dengan posisi tegak, semprot dengan *Larutan penampak bercak 2* hingga lempeng cukup basah dan merata (jangan berlebihan). Bercak utama metildopa berwarna hitam dengan latar belakang merah muda pucat atau jingga dengan harga  $R_f$  lebih kurang 0,50, dan bercak 3-O-metilmetildopa berwarna gelap dengan latar belakang yang sama seperti pada metildopa dengan harga  $R_f$  lebih kurang 0,65. Ukuran dan intensitas bercak 3-O-metilmetildopa dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 25 ml *asam asetat glisial P* dengan pemanasan. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 0,1 ml *kristal violet LP* dan 50 ml *asetonitril P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N  
setara dengan 21,12 mg  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

### TABLET METILDOPA Methyldopa Tablets

Tablet Metildopa mengandung metildopa,  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

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

#### Perubahan Identifikasi

A. Pada lebih kurang 10 mg serbuk halus tablet tambahkan 3 tetes larutan *ninhidrin P* 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 klorida 0,1 N.

*Alat tipe 2:* 50 rpm.

*Waktu:* 20 menit

*Larutan baku* Buat 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  $C_{10}H_{13}NO_4$  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* Larutkan 50 g amonium asetat P dalam 1000 ml etanol P 20%. 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 serbukhaluskan 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.

*Prosedur* Pipet masing-masing 5 ml *Larutan uji*, *Larutan baku* dan blangko (air) 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 larutan blangko. Hitung persentase metildopa,  $C_{10}H_{13}NO_4$ , dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

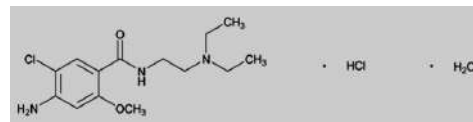
$$\left( \frac{A_U}{A_S} \right) \left( \frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

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

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

## METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA

### Metoclopramide Hydrochloride



4-Amino-5-kloro-N-[2-(dietilamino)etil]-o-anisamida monohidroklorida monohidrat [54143-57-6]

$C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

BM 354,27

Metoklopramid Hidroklorida mengandung  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

**Perubahan**

**Kelarutan** Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

**Perubahan**

**Baku pembanding** Metoklopramid Hidroklorida BPFI; tidak boleh dikeringkan; Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A* Metoklopramid BPFI ( $C_{16}H_{24}ClN_3O_3$  BM 341,83); *Senyawa Sejenis B* Metoklopramida BPFI; ( $C_{11}H_{12}ClNO_4$  BM 257,67); *Senyawa Sejenis D* Metoklopramid BPFI ( $C_{11}H_{13}NO_4$  BM 223,23).

**Perubahan****Identifikasi**

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Metoklopramid Hidroklorida BPFI.

B. Campurkan 100 mg zat dengan 2 ml air, dan asamkan larutan dengan asam nitrat encer P; menunjukkan reaksi Klorida seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

**Air** <1031> Metode 1 Antara 4,5% dan 6,0%.

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

**Hilangkan persyaratan****Kemurnian kromatografi**

*Larutan baku* Timbang saksama Metoklopramid Hidroklorida BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar 1 mg per ml.

**Enceran larutan baku** Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 0,25 mg; 0,15 mg dan 0,05 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 50 mg per ml.

**Larutan identifikasi** Encerkan *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga kadar 500 µg per ml.

**Prosedur** Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan identifikasi* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *kloroform P-metanol P-toluena P-amonium hidroksida P* (140:60:20:1) hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan setiap bercak *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Enceran larutan baku*. Intensitas bercak sekunder *Larutan uji* tidak lebih besar atau kuat dari bercak utama *Enceran larutan baku* 0,25 mg per ml dan jumlah seluruh intensitas semua bercak sekunder yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

#### Tambahkan persyaratan

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

**Dapar** Timbang 6,8 g kalium fosfat monobasa *P*, larutkan dalam 700 ml air, tambahkan 0,2 ml *N,N*-dimetiloktilamin *P*, campur. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam fosfat *P* yang diencerkan. Encerkan dengan air hingga volume 1000 ml.

**Fase gerak** Buat campuran *asetonitril P* - *Dapar* (1:4), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah *Metoklopramid hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis A metoklopramid BPFI*, *Senyawa sejenis B metoklopramid BPFI*, dan *Senyawa sejenis D metoklopramid BPFI*. larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

**Larutan baku** Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar *Metoklopramid hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis A metoklopramid BPFI*, *Senyawa sejenis B metoklopramid BPFI*, dan *Senyawa sejenis D metoklopramid BPFI* masing-masing lebih kurang 2,0 µg per ml.

**Larutan uji** Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *metoklopramid hidroklorida* lebih kurang 1,0 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Eluasi minimal 8 kali waktu retensi puncak *metoklopramid*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis *A metoklopramid* dan *metoklopramid* tidak kurang dari 3,0.

**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:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak *metoklopramid* dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar *metoklopramid hidroklorida* dalam mg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase cemaran tunggal lain dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak cemaran tunggal lain dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak *metoklopramid* dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Metoklopramid hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar *metoklopramid hidroklorida* dalam mg per ml *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
N-asetilmetoklopramid ( <i>Senyawa sejenis A metoklopramid</i> )	0,8	0,15
Metoklopramid	1,0	-
Metil 4-asetamido-2-metoksibenzoat ( <i>Senyawa sejenis D metoklopramid</i> )	2,4-2,7	0,15
Turunan N-Asetil metil ester ( <i>Senyawa sejenis B metoklopramid</i> )	5,2-6,7	0,15
Cemaran tunggal lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,50

#### Hilangkan persyaratan

**Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>**  
*Metode 1* Memenuhi syarat.

### Perubahan

**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bertutup 125 ml, tambahkan 5,0 ml *asam klorida 0,01 N* dan 50 ml *etanol P*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir titrasi secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

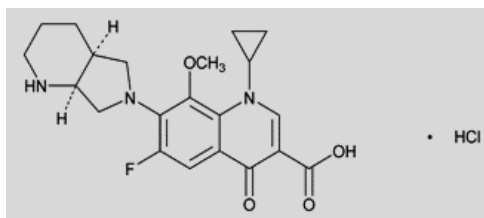
Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N* setara dengan 33,63 mg  $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$  anhidrat

### Perubahan

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

### Tambahan monografi

#### MOKSIFLOKSASIN HIDROKLORIDA Moxifloxacin Hydrochloride



*Asam 1-siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoksi-7-[(4aS,7aS)-oktahidro-6H-pirol[3,4-b]piridin-6-il]-4-okso-3-kuinolinarkarboksilat, monohidroklorida* [186826-86-8]

$C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$

BM 437,89

Moksifloksasin Hidroklorida mengandung  $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$ , tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk atau hablur kuning muda sampai kuning.

**Kelarutan** Agak sukar larut dalam air dan dalam metanol; larut dalam natrium hidroksida 0,1 N; sukar larut dalam asam klorida 0,1 N, dalam dimetilformamida dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam metilen klorida, dalam aseton, dalam etil asetat dan dalam toluen; tidak larut dalam ter-butilmetileter dan dalam n-heptan.

**Baku pembanding** *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Moksifloksasin BPFI* ( $C_{20}H_{21}F_2N_3O_3$ , BM 389,40).

### 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 *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI*.

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

C. *Larutan* (1 dalam 160), tambahkan *asam nitrat encer P*, saring; menunjukkan reaksi *Klorida* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**pH** <1071> Antara 3,9 dan 4,6; lakukan penetapan menggunakan larutan 2 mg per ml.

**Rotasi optik** <1081> Antara -125° dan -138°, pada suhu 20°. Lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *asetonitril P* - air (1:1).

**Air** <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 4,5%.

**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.

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

**Klorida dan Sulfat** <361> *Sulfat*, tidak lebih dari 0,04%. Lakukan penetapan menggunakan 0,6 g zat; tidak lebih keruh dari 0,25 ml *asam sulfat 0,020 N*.

**Cemaran organik** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lindungi dari cahaya].

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

*Blangko* Gunakan *Pengencer*.

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

*Larutan sensitivitas* Pipet sejumlah *Larutan baku*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 µg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya.

*Sistem kromatografi* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak moksifloksasin dan senyawa sejenis A moksifloksasin 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 4000 lempeng teoritis; 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 25 µl) *Larutan uji*, *Blangko* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama dua kali waktu retensi moksifloksasin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak moksifloksasin dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Moksifloksasin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar moksifloksasin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*.

**Tabel**

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Moksifloksasin	1,0	-	-
Senyawa sejenis A moksifloksasin	1,15	1,0	0,1
6,8 dimetoksi	1,32	0,71	0,1
8-etoksi	1,48	1,0	0,1
6-metoksi-8-fluoro	1,71	1,0	0,1
8-hidroksi	1,83	0,29	0,1
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,1
Total Cemaran	-	-	0,5

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

**Dapar** Timbang 0,5 g tetrabutylamonium hidrogen sulfat P dan 1,0 g kalium fosfat monobasa P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan sejumlah air, masukkan 2 ml asam fosfat P, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

**Fase gerak** Buat campuran metanol P - *Dapar* (7:18). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Pengencer** Masukkan 20 mg natrium sulfat anhidrat P ke dalam 1000 ml *Dapar*, campur hati-hati, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah Moksifloksasin Hidroklorida BPFI dan *Senyawa Sejenis A* Moksifloksasin BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar moksifloksasin hidroklorida dan senyawa sejenis A moksifloksasin berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml dan 1 µg per ml.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Moksifloksasin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 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 0,1 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 293 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif moksifloksasin dan senyawa sejenis A moksifloksasin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,2; resolusi,  $R$ , antara puncak moksifloksasin dan senyawa sejenis A moksifloksasin 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 4000 lempeng teoritis; 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 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Hitung persentase moksifloksasin hidroklorida,  $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$ , dalam zat 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 moksifloksasin hidroklorida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Moksifloksasin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*; dan  $C_u$  adalah kadar moksifloksasin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang.

### Tambahan monografi

#### TETES MATA MOKSIFLOKSASIN Moxifloxacin Ophthalmic Solution

Tetes Mata Moksifloksasin adalah larutan steril moksifloksasin hidroklorida dalam air, mengandung moksifloksasin,  $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Moksifloksasin Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Moksifloksasin BPFi* ( $C_{20}H_{21}F_2N_3O_3$  BM 389,40).

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

**pH** <1071> Antara 6,3 dan 7,3.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat, seperti tertera pada *Penyaringan membran dalam Uji Sterilitas Sediaan*.

**Osmolalitas dan osmolaritas** <941> Antara 260 dan 320 mOsmol per kg.

**Senyawa sejenis tereluasi awal (waktu retensi relatif kurang dari 1,8)** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [*Catatan Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Larutan uji terlindung cahaya. Lakukan penetapan Larutan uji segera setelah dibuat.*]

*Larutan A* Larutkan 0,5 g *tetrabutylamonium hidrogen sulfat P* dan 1,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, tambahkan 2 ml *asam fosfat P*, saring dan awaudarkan.

*Larutan B* Gunakan *metanol P*.

*Blangko* Gunakan *Larutan A*.

*Fase gerak* Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Tabel 3*.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Moksifloksasin Hidroklorida BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Moksifloksasin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar *moksifloksasin hidroklorida* dan *senyawa sejenis A moksifloksasin* berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml dan 1 µg per ml.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Moksifloksasin Hidroklorida BPFi*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml.

*Larutan baku* Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2 µg per ml.

*Larutan sensitivitas* Pipet sejumlah *Larutan baku* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar *Moksifloksasin Hidroklorida BPFi* lebih kurang 0,05 µg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya.

*Larutan uji* Pipet sejumlah tetes mata ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 293 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran

partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir dan kromatogram, lakukan seperti pada *Tabel 3* dalam *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *moksifloksasin* dan *senyawa sejenis A moksifloksasin* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; 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 25 µl) *Larutan uji*, *Blangko* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{C_u}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{401,43}{437,89}\right) \times 100$$

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak *moksifloksasin* dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Moksifloksasin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar *moksifloksasin* dalam mg per ml *Larutan uji*;  $F$  adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel 1*; 401,43 dan 437,89 berturut-turut adalah bobot molekul dari *moksifloksasin* dan *moksifloksasin hidroklorida*. Masing-masing cemaran dan total cemaran seperti tertera pada *Tabel 1* berikut:

Tabel 1

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Cemaran tertentu yang tidak diketahui #1	0,3	1,0	0,2
Dekarboksi	0,4	0,13	0,3
Cemaran tertentu yang tidak diketahui #2	0,9	1,0	0,3
Moksifloksasin	1,0	-	-
Senyawa sejenis A moksifloksasin	1,1	-	-
8-hidroksi	1,8	-	-
Cemaran tunggal lain*	-	1,0	0,1
Cemaran tertentu dan teridentifikasi	-	1,0	1,0

\*Abaikan puncak yang diperoleh dari *Blangko*.

**Senyawa sejenis tereluasi akhir (waktu retensi relatif setara atau lebih dari 1,8)** Lakukan penetapan



dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Larutan uji terlindung cahaya. Lakukan penetapan Larutan uji segera setelah dibuat.]

**Larutan A** Larutkan 0,5 g *tetrabutylamonium hidrogen sulfat P* dan 1,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, tambahkan 2 ml *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

**Larutan B** Gunakan *metanol P*.

**Fase gerak** Campuran *Larutan B - Larutan A* (2:3).

**Blangko** Gunakan *Larutan A*.

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml.

**Larutan baku** Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2 µg per ml.

**Larutan sensitivitas** Pipet sejumlah *Larutan baku* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* lebih kurang 0,05 µg per ml. Simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya.

**Larutan uji** Pipet sejumlah tetes mata ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. [Catatan *Senyawa 8-hidroksi tidak stabil dalam larutan. Lakukan penetapan Larutan uji segera setelah dibuat.*]

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 293 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 0,9 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 2,0 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 25 µl) *Larutan uji*, *Blangko* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tetes mata dengan rumus:

$$\left( \frac{r_i}{r_s} \right) \left( \frac{C_s}{C_u} \right) \left( \frac{1}{F} \right) \left( \frac{401,43}{437,89} \right) \times 100$$

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak moksifloksasin dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$

adalah kadar moksifloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*;  $F$  adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel 2*; 401,43 dan 437,89 berturut-turut adalah bobot molekul dari moksifloksasin dan moksifloksasin hidroklorida. Masing-masing cemaran dan total cemaran seperti tertera pada *Tabel 2* berikut:

Tabel 2

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Moksifloksasin	1,0	-	-
8-hidroksi	1,8	0,29	0,2
Cemaran tertentu yang tidak diketahui #3	3,4	1,0	0,2
Cemaran tertentu #4	3,9	0,42	0,2
Cemaran tunggal lain	-	1,0	0,1

Total cemaran organik (jumlah dari senyawa sejenis tereluasi awal dan akhir) tidak lebih dari 1,5%.

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

**Larutan A** Larutkan 0,5 g *tetrabutylamonium hidrogen sulfat P* dan 1,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, tambahkan 2 ml *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

**Larutan B** Gunakan *metanol P*.

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

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Moksifloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar moksifloksasin hidroklorida dan senyawa sejenis A moksifloksasin berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml dan 1 µg per ml.

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml.

**Larutan baku** Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

**Larutan uji** Pipet sejumlah tetes mata ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar moksifloksasin lebih kurang 0,1 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 293 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir tertera pada *Tabel 3*. Kromatogram diprogram seperti pada *Tabel 3* berikut:

Tabel 3

Waktu (menit)	Laju alir (ml per menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	0,5	69	31
30	0,5	69	31
31	0,9	60	40
36	0,9	60	40
37	0,5	69	31
42	0,5	69	31

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi,  $R$ , antara puncak moksifloksasin dan senyawa sejenis A moksifloksasin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; 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 25  $\mu$ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase moksifloksasin,  $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ , dalam tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{C_u}\right)\left(\frac{401,43}{437,89}\right) \times 100$$

$r_u$  dan  $r_s$  berturut-turut adalah respons puncak moksifloksasin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar Moksifloksasin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar moksifloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*; 401,43 dan 437,89 berturut-turut adalah bobot molekul moksifloksasin dan moksifloksasin hidroklorida.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 2° dan 25°.

## NATRIUM NITROPRUSIDA UNTUK INJEKSI

### Sodium Nitroprusside for Injection

Natrium nitroprusida untuk injeksi adalah natrium nitroprusida yang sesuai untuk penggunaan parenteral. Mengandung natrium nitroprusida,  $Na_2[Fe(CN)_5NO] \cdot 2H_2O$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Identifikasi** Masukkan 50 mg zat dalam tabung reaksi kecil, tambahkan 10 ml larutan *asam askorbat P* (1 dalam 50), campur. Tambahkan 1 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 10) dan tambahkan 1 sampai 2 ml *natrium hidroksida LP* tetes demi tetes: terjadi warna biru yang tidak stabil.

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

**Endotoksin bakteri** <201> Mengandung tidak lebih 0,05 unit Endotoksin FI per  $\mu$ g neomisin.

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 15,0%.

**Syarat lain** Memenuhi *Identifikasi A* dalam *Natrium Nitroprusida* dan memenuhi syarat *Sterilitas* <71>, *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

#### Perubahan

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

**Dapar** Larutkan 1,36 g kalium fosfat monobasa *P* dan 5,2 ml larutan *tetrabutyl amonium hidroksida P* dalam *metanol P* (1 dalam 4) dalam air hingga 1000 ml, atur pH hingga 7,1 dengan penambahan *asam fosfat P* atau larutan *tetrabutyl ammonium hidroksida P*.

**Fase gerak** Buat campuran *Dapar* - *asetonitril P* (lebih kurang 7:3). [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah selama prosedur berikut.]

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Natrium Nitroprusida BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

**Larutan uji 1** (jika pada etiket tertera hanya total isi wadah) Pindahkan isi satu wadah natrium nitroprusida ke dalam labu tentukur 100-ml dengan bantuan *Fase gerak*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

**Larutan uji 2** (jika pada etiket tertera jumlah natrium nitroprusida dalam volume larutan terkonstitusi) Konstitusikan natrium nitroprusida untuk injeksi seperti tertera pada etiket. Encerkan larutan terkonstitusi secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 3,9 mm

x 30 cm yang berisi bahan pengisi *LII* 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*: faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan 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 utama. Hitung jumlah dalam mg, natrium nitroprusida,  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dalam wadah atau larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C$  adalah kadar Natrium Nitroprusida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $D$  adalah kadar natrium nitroprusida dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dalam wadah seperti tertera pada etiket atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; dan  $L$  adalah jumlah dalam mg natrium nitroprusida dalam wadah atau dalam volume larutan terkonstitusi.

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

#### **Tambahan monografi**

#### **SALEP MATA NEOMISIN SULFAT DAN POLIMIKSIN B SULFAT Neomycin and Polymyxin B Sulfates Ophthalmic Ointment**

Salep Mata Neomisin Sulfat dan Polimiksin B Sulfat adalah salep steril, mengandung neomisin sulfat dan polimiksin B sulfat setara dengan neomisin dan polimiksin B tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Bahan bersifat higroskopis. *[Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.] Polimiksin B Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Bahan bersifat higroskopis.

**Identifikasi** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Prosedur untuk Basitrasin, Neomisin dan Polimiksin B* dalam *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam *Uji Sterilitas Sediaan*.

**Isi minimum** <861> Memenuhi syarat.

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml campuran *toluen P-metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam labu titrasi.

**Partikel logam dalam salep mata** <1061> Memenuhi syarat.

**Penetapan kadar neomisin dan Penetapan kadar polimiksin B** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar neomisin* dan *Penetapan kadar polimiksin B* dalam *Salep Mata Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Basitrasin Zink*.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam tube salep mata yang dapat dilipat.

#### **Tambahan monografi**

#### **TETES MATA NEOMISIN SULFAT DAN POLIMIKSIN B SULFAT Neomycin and Polymyxin B Sulfates Ophthalmic Solution**

Tetes Mata Neomisin Sulfat dan Polimiksin B Sulfat mengandung neomisin sulfat dan polimiksin B sulfat setara dengan neomisin dan polimiksin B tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih dapar, pendispersi, irigan, dan pengawet yang sesuai.

**Baku pembanding** *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Bahan bersifat higroskopis. *[Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.] Polimiksin B Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Bahan bersifat higroskopis.

**Identifikasi** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Prosedur untuk Basitrasin, Neomisin dan Polimiksin B* dalam *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

**pH** <1071> Antara 5,0 dan 7,0.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan membran dalam Uji Sterilitas Sediaan*.

**Penetapan kadar neomisin dan Penetapan kadar polimiksin B** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar neomisin dan Penetapan kadar polimiksin B dalam Tetes Telinga Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Hidrokortison*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat dan terhindar dari panas berlebih.

### **Tambahan monografi**

#### **SALEP MATA NEOMISIN SULFAT, POLIMIKSIN B SULFAT, DAN BASITRASIN ZINK**

#### **Neomycin and Polymyxin B Sulfates and Bacitracin Zinc Ophthalmic Ointment**

Salep Mata Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Basitrasin Zink mengandung neomisin sulfat, polimiksin B sulfat dan basitrasin zink setara dengan neomisin dan polimiksin B mengandung neomisin, polimiksin B dan basitrasin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 140,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Bahan bersifat higroskopis. *[Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.] Polimiksin B Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Bahan bersifat higroskopis. *Basitrasin Zink BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Bahan bersifat higroskopis.

**Identifikasi** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Prosedur untuk Basitrasin, Neomisin dan Polimiksin B dalam Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat.

**Isi minimum** <861> Memenuhi syarat.

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml campuran *toluen P-*

*metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam labu titrasi.

**Partikel logam dalam salep mata** <1061> Memenuhi syarat.

**Penetapan kadar neomisin** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>. Timbang saksama sejumlah salep mata, masukkan ke dalam corong pisah, kocok dengan 50 ml *eter P*. Kocok hingga larut. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 20 ml *Dapar nomor 3*. Kumpulkan ekstrak *Dapar nomor 3* dan encerkan dengan *Dapar nomor 3* hingga volume yang sesuai untuk memperoleh *Larutan uji persediaan*. Encerkan *Larutan uji persediaan* secara kuantitatif dan bertahap dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh *Larutan uji* dengan kadar yang setara dengan dosis tengah *Baku*.

**Penetapan kadar polimiksin B** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>. Timbang saksama sejumlah salep mata, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 50 ml *eter P*. Kocok hingga larut. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml *Dapar nomor 6*. Kumpulkan ekstrak *Dapar nomor 6* dan encerkan dengan *Dapar nomor 6* hingga volume yang sesuai untuk memperoleh *Larutan uji persediaan*. Encerkan *Larutan uji persediaan* secara kuantitatif dan bertahap dengan *Dapar nomor 6* hingga diperoleh *Larutan uji* dengan kadar yang setara dengan dosis tengah *Baku* (10 unit Polimiksin B per ml). Tambahkan pada setiap enceran *Larutan Baku* sejumlah *Neomisin BPFI* yang dilarutkan dalam *Dapar nomor 6* hingga diperoleh kadar neomisin sama seperti pada *Larutan uji*.

**Penetapan kadar basitrasin** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>. Timbang saksama sejumlah salep mata, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 50 ml *eter P*. Kocok hingga larut. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml *asam klorida 0,01 N*. Kumpulkan ekstrak asam klorida 0,01 N dan encerkan dengan *asam klorida 0,01 N* hingga volume yang sesuai untuk memperoleh *Larutan uji persediaan*. Encerkan *Larutan uji persediaan* secara kuantitatif dan bertahap dengan *Dapar nomor 1* hingga diperoleh *Larutan uji* dengan kadar yang setara dengan dosis tengah *Baku* (1,0 unit Basitrasin per ml). *[Catatan Jika Larutan uji persediaan memiliki kadar kurang dari 100 unit basitrasin per ml, maka tambahkan asam klorida P pada tiap pengenceran Baku hingga diperoleh kadar asam klorida yang lebih kurang sama seperti pada Larutan uji.]*

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam tube salep mata yang dapat dilipat.

### Tambahan monografi

#### TETES MATA SUSPensi NEOMISIN SULFAT, POLIMIKSIN B SULFAT, DAN DEKSAMETASON

#### Neomycin and Polymyxin B Sulfates and Dexamethasone Ophthalmic Suspension

Tetes Mata Suspensi Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Deksametason mengandung neomisin sulfat dan polimiksin B sulfat setara dengan neomisin dan polimiksin B tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung deksametason tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih dapar, penstabil, pengawet dan pensuspensi yang sesuai.

**Baku pembanding** *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Bahan bersifat higroskopis. [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.] *Polimiksin B Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Bahan bersifat higroskopis. *Deksametason BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

*Fase gerak* Campuran kloroform P–dietilamin P (2:1).

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

*Larutan Baku* Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan kloroform P hingga kadar lebih kurang 500 µg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume tetes mata suspensi setara dengan lebih kurang 2,5 mg deksametason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga tambahkan 5 ml kloroform P dan kocok, sentrifus. Gunakan lapisan kloroform sebagai *Larutan uji*.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 25 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat dari tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai fase gerak menguap, amati lempeng dibawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga  $R_f$  bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan membran dalam Uji Sterilitas Sediaan*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0.

**Penetapan kadar neomisin** Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume tetes mata suspensi yang diukur saksama, yang baru dikocok kemudian hilangkan gelembung udara. Encerkan larutan secara kuantitatif dan bertahap menggunakan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh *Larutan uji* dengan kadar setara dengan dosis tengah *Baku*.

**Penetapan kadar polimiksin B** Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume tetes mata suspensi yang diukur saksama, yang baru dikocok kemudian hilangkan gelembung udara. Encerkan larutan secara kuantitatif dan bertahap menggunakan *Dapar nomor 6* untuk memperoleh *Larutan uji* dengan kadar setara dengan dosis tengah *Baku*. Tambahkan pada setiap *Larutan uji* dari *Baku* sejumlah *Neomisin BPFI* yang dilarutkan dalam *Dapar nomor 6* hingga diperoleh kadar neomisin lebih kurang sama seperti pada *Larutan uji*.

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

*Fase gerak* Buat campuran asetoniril P - air (1:3), sehingga waktu retensi deksametason lebih kurang 5 menit.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume tetes mata suspensi yang baru dikocok, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar deksametason lebih kurang 0,12 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 5-10 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 dari puncak analit tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis 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,  $C_{22}H_{29}FO_5$ , per ml tetes mata suspensi dengan rumus :

$$\left( \frac{r_U}{r_S} \right) \left( \frac{CL}{D} \right)$$

$r_u$  dan  $r_s$  berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C$  adalah kadar Deksametason BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar deksametason dalam mg per ml tetes mata suspensi yang tertera pada etiket dan  $D$  adalah kadar deksametason dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan disegel untuk menjamin sterilitas pada pemakaian pertama. Simpan pada tempat dingin atau suhu ruang terkontrol.

### Tambahan monografi

#### TETES TELINGA NEOMISIN SULFAT, POLIMIKSIN B SULFAT, DAN HIDROKORTISON

#### Neomycin and Polymyxin B Sulfates and Hydrocortisone Otic Solution

Tetes Telinga Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Hidrokortison adalah larutan steril mengandung neomisin sulfat dan polimiksin B sulfat setara dengan neomisin dan polimiksin B tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung hidrokortison tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih dapar, pendispersi, dan pelarut yang sesuai.

**Baku pembanding** *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Bahan bersifat higroskopis. [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.] *Polimiksin B Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Bahan bersifat higroskopis. *Hidrokortison BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**pH** <1071> Antara 2,0 dan 4,5.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat.

**Penetapan kadar neomisin** Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume tetes telinga yang diukur saksama, encerkan larutan secara kuantitatif menggunakan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh *Larutan uji* dengan kadar setara dengan dosis tengah *Baku* (neomisin 1,0 µg per ml).

**Penetapan kadar polimiksin B** Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan potensi antibiotik*

secara *mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume tetes telinga yang diukur saksama, encerkan larutan secara kuantitatif menggunakan *Dapar nomor 6* untuk memperoleh *Larutan uji* dengan kadar setara dengan dosis tengah baku (polimiksin B 10 unit per ml). Tambahkan pada setiap larutan uji sejumlah baku *Neomisin BPFI* yang dilarutkan dalam *Dapar nomor 6* hingga diperoleh kadar neomisin lebih kurang sama seperti pada *Larutan uji*.

### Penetapan kadar hidrokortison

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

**Fase gerak** Buat campuran *metanol P* - air - asam asetat glasial *P* (500:500:1), sehingga waktu retensi hidrokortison lebih kurang antara 6 dan 10 menit.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan campuran *metanol P*-air (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

**Larutan uji** Pipet 3 ml tetes telinga, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 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*: simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan 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,  $C_{21}H_{30}O_5$ , per ml tetes telinga dengan rumus :

$$66,67C \left( \frac{r_u}{r_s} \right)$$

$C$  adalah kadar *Hidrokortison 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, tidak tembus cahaya dan disegel untuk menjamin sterilitas pada pemakaian pertama.

### Tambahan monografi

#### TABLET NIKOTINAMIDA Nicotinamide Tablets

Tablet Nikotinamida mengandung Nikotinamida,  $C_6H_6N_2O$ , tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku Pembanding** *Nikotinamida BPFI*.

**Identifikasi**

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 0,1 g nikotinamida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 25 ml *etanol mutlak P*, kocok selama 15 menit, saring dan uapkan filtrat hingga kering pada penangas air. Spektrum serapan inframerah residu menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nikotinamida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada *Penetapan kadar* yang diukur pada jarak 230 hingga 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada 262 nm dan dua bahu pada 258 nm dan 269 nm.

C. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg nikotinamida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 50 ml air, kocok dan saring. Pipet 2 ml filtrat, tambahkan 2 ml *sianogen bromida LP* dan 3 ml larutan *anilin P* 2,5%, kocok: terjadi warna kuning.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

**Senyawa sejenis** Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Campuran air-etanol *P*-kloroform *P* (10:45:48).

*Penjerap* Campuran silika gel  $F_{254}$  (silika gel 60  $F_{254}$ ).

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 0,1 g nikotinamida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 15 ml *etanol mutlak P*, kocok, saring dan uapkan hingga kering pada penangas air. Larutkan residu hingga larut sempurna dengan 1 ml *etanol mutlak P*.

*Larutan pembanding* Encerkan 1 ml *Larutan A* dengan *etanol mutlak P* hingga 400 ml.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 5  $\mu$ l *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga 10 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: ukuran dan intensitas masing-masing bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak pada *Larutan pembanding* (0,25%).

**Penetapan Kadar**

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 50 mg nikotinamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *etanol P* (96%) sampai tanda, saring. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *etanol P* (96%) sampai tanda.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Nikotinamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar mendekati kadar *Larutan uji*.

*Prosedur* Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang

262 nm. Hitung persentase nikotinamida,  $C_6H_6N_2O$ , dalam tablet dengan rumus:

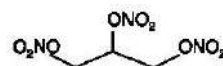
$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

$A_U$  dan  $A_S$  berturut-turut adalah serapan nikotinamida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Nikotinamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar nikotinamida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Wadah dan Penyimpanan** Dalam wadah terlindung cahaya.

## NITROGLISERIN EN CER

### Diluted Nitroglycerin



*Nitroglicerine* [55-63-0]  
 $C_3H_5N_3O_9$

BM 227,09

**Perubahan**

Nitroglicerine Encer adalah suatu campuran nitroglicerine,  $C_3H_5N_3O_9$ , dengan laktosa, dekstrosa, etanol, propilen glikol, atau bahan tambahan inert lainnya yang sesuai untuk penanganan yang aman. Mengandung  $C_3H_5N_3O_9$  tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Biasanya mengandung tidak lebih dari 10% nitroglicerine.

[Peringatan Harus diperhatikan kadar dan jumlah nitroglicerine dalam nitroglicerine encer, penanganan harus dilakukan secara sangat hati-hati karena bersifat sangat mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau panas yang berlebihan. Jangan mengisolasi nitroglicerine ( $C_3H_5N_3O_9$ ).]

**Perubahan**

**Pemerian** Serbuk putih; tidak berbau jika diencerkan dengan laktosa; larutan jernih, tidak berwarna atau kuning pucat jika diencerkan dengan propilen glikol atau etanol. [Catatan Nitroglicerine yang tidak diencerkan adalah cairan kental putih hingga kuning muda, mudah terbakar dan mudah meledak.]

**Perubahan**

**Kelarutan** Nitroglicerine yang tidak diencerkan sukar larut dalam air; larut dalam metanol, dalam etanol, dalam karbon disulfida, dalam aseton, dalam etil eter, dalam etil asetat, dalam asam asetat glasial, dalam benzen, dalam toluen, dalam nitrobenzen, dalam fenol, dalam kloroform dan dalam metilen klorida.



### Perubahan

**Baku pembanding** Nitrogliserin Encer BPFI; simpan dalam ampul yang belum dibuka dalam lemari pendingin; biarkan pada suhu ruang sebelum membuka ampul. Ketika dibuka, lindungi dari kelembaban, gunakan segera. Buang sisa yang tidak digunakan.

### Perubahan

#### Identifikasi

A. Harga  $R_f$  bercak utama pada kromatogram Larutan uji A sesuai dengan Larutan baku seperti diperoleh pada Cemaran organik.

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

### Perubahan

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

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

**Fase gerak** Campuran toluena P-etil asetat P (4:1).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Nitrogliserin Encer BPFI, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan metanol P hingga kadar setara dengan lebih kurang 400 µg per ml nitrogliserin.

**Larutan uji A** Buat larutan jernih zat dalam metanol P hingga kadar setara dengan lebih kurang 400 µg per ml nitrogliserin.

**Larutan uji B** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga diperoleh kadar 20 mg per ml nitrogliserin. Jika perlu sentrifus sejumlah larutan untuk mendapatkan cairan jernih.

**Penampak bercak** Larutan difenilamina P dalam metanol P (1 dalam 100).

**Prosedur** Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl Larutan uji A dan Larutan uji B; 5 µl, 10 µl, 15 µl, dan 20 µl Larutan baku pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak dan biarkan Fase gerak merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan Fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan Penampak bercak. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm selama lebih kurang 15 menit. Rekam kromatogram: tiap bercak selain bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji B tidak lebih intensif daripada bercak yang diperoleh dari 20 µl Larutan baku. Bandingkan intensitas bercak lain pada kromatogram Larutan uji B dengan bercak utama pada Larutan baku (berturut-turut sesuai dengan 0,5%; 1,0%, 1,5% dan 2,0%); jumlah intensitas bercak selain bercak utama yang diperoleh pada Larutan uji B tidak lebih dari 3%. [Catatan Nitrat dari gliserin biasanya mempunyai harga  $R_f$  berturut-turut lebih kurang 0,21; 0,37; dan 0,61 untuk mono-, di- dan tri-substitusi gliserin.]

### Perubahan

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

**Fase gerak** Buat campuran metanol P-air (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Nitrogliserin Encer BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar nitrogliserin lebih kurang 0,075 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 7,5 mg nitrogliserin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 75 ml Fase gerak. Jika perlu sonikasikan selama 2 menit atau hingga padatan terdispersi seluruhnya, kemudian kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda dan saring.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 [Catatan Jika perlu gunakan pra-kolom pendek 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 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, nitrogliserin,  $C_3H_5N_3O_9$ , 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 nitrogliserin dari Larutan uji dan Larutan baku;  $C_S$  adalah kadar nitrogliserin dalam mg per ml Larutan baku dan  $C_U$  adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan hindarkan dari panas berlebih, simpan pada 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

### Tambahan monografi

#### TABLET LEPAS TUNDA OMEPRAZOL Gastro-resistant Omeprazole Tablets

Tablet Lepas Tunda Omeprazol mengandung Omeprazol,  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , tidak kurang dari 95,0% dan



tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Omeprazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari kelembaban, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis D Omeprazol BPFI*.

#### Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk halus tablet yang setara dengan lebih kurang 20 mg omeprazol dengan 50 ml *natrium hidroksida 0,1 N*. Encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga 100 ml, saring. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* sampai tanda. Spektrum serapan ultraviolet larutan pada daerah panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 276 nm dan 305 nm.

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

#### Disolusi <1231>

*Larutan A* Buat campuran *trinitrium fosfat 0,25 M* - *natrium fosfat dibasa anhidrat 0,5 M* - air (11:22:67). Jika perlu atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N*.

*Larutan B* Buat campuran *natrium hidroksida 10 N* - *dapar fosfat 0,05 M* pH 4,5 (1:99).

*Larutan C* Buat campuran 5,2 ml *natrium fosfat monobasa anhidrat 1 M* dan 63,2 ml *natrium fosfat dibasa anhidrat 0,5 M*, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Jika perlu atur pH hingga 7,6 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N*.

#### TAHAP ASAM (pH 4,5)

*Media disolusi*: 700 ml *dapar fosfat 0,05 M* pH 4,5

*Alat tipe 2*: 100 rpm

*Waktu*: 45 menit

*Larutan uji tahap asam* Pipet 5 ml alikot, saring, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Lanjutkan pengujian ke *Tahap dapar*.

#### TAHAP DAPAR (pH 6,8)

*Larutan uji tahap dapar* Dalam waktu 5 menit, tambahkan 200 ml *Larutan B* dengan suhu 37°. Setelah 45 menit, pipet 5 ml alikot, saring, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Lakukan penetapan jumlah  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan sejumlah *Larutan A* dan encerkan dengan air hingga kadar omeprazol

diperkirakan sama seperti kadar *Larutan uji tahap asam* atau *Larutan uji tahap dapar*.

**Fase gerak** Buat campuran *Larutan C* - air - *asetonitril P* (25:35:40). Atur pH hingga 7,6 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 302 nm, kolom 2 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm dan kolom pelindung yang sesuai. Laju alir lebih kurang 0,25 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Eluasi hingga 8 kali waktu retensi omeprazol. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan omeprazol tidak lebih besar dari 2,0.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji tahap asam* dan *Larutan uji tahap dapar* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase omeprazol,  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$  yang terlarut.

**Toleransi** Pada tahap asam harus larut tidak lebih dari 10%  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , dan pada tahap dapar harus larut tidak kurang dari 65% (*Q*)  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Penjerap** Campuran *silika gel P*  $F_{254}$ .

**Fase gerak** Buat campuran 20 bagian *isopropil alkohol P*, 40 bagian *diklorometana P* dan 40 bagian *diklorometana* yang telah dibuat sebagai berikut: kocok 100 ml *diklorometana P* dengan 30 ml *amonium hidroksida P* dalam corong pisah, biarkan lapisan memisah dan gunakan lapisan bawah.

**Pengencer** Campuran *metanol P* - *diklorometana P* (1:1).

*Larutan uji 1* Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg omeprazol. Larutkan dalam 15 ml *Pengencer*, sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan *Pengencer* hingga 20 ml, kocok dan saring. Uapkan filtrat hingga kering dan larutkan residu dalam 1 ml *Pengencer*.

*Larutan uji 2* Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji 1* dengan *Pengencer* hingga 50 bagian volume. Pipet 1 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

**Prosedur** Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan lempeng dengan aliran udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: bercak lain pada kromatogram *Larutan uji 1* dengan harga  $R_f$  lebih

besar dari bercak utama tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan uji* 2 (0,2%).

**Senyawa sejenis D omeprazol** 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 uji* Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 24 mg omeprazol. Masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 150 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok dan saring.

*Larutan pembanding* Pipet 5 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Eluasi hingga tiga kali dari waktu retensi omeprazol. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi omeprazol lebih kurang 9 menit dan resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis D omeprazol dan omeprazol tidak kurang dari 3,0.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: respons puncak senyawa sejenis D omeprazol atau respons puncak lain tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,5%); total respons puncak selain puncak utama tidak lebih besar dari 4 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (2,0%).

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

*Fase gerak* Buat campuran asetonitril *P* dan larutan natrium fosfat dibasa *P* 0,14% (27:73) yang sebelumnya telah diatur pHnya hingga 7,6 dengan penambahan asam fosfat *P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama masing-masing 10 mg Omeprazol BPFI dan Senyawa Sejenis D Omeprazol BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah Omeprazol BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet

setara dengan lebih kurang 24 mg omeprazol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 150 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok dan saring. Pipet 10 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 305 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Eluasi hingga tiga kali dari waktu retensi omeprazol. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis D omeprazol dan omeprazol tidak kurang dari 3,0.

*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 persentase omeprazol,  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , dalam 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 omeprazol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Omeprazol BPFI dalam µg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar omeprazol dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

## TABLET ONDANSETRON

### Ondansetron Tablets

Tablet Ondansetron mengandung ondansetron hidroklorida setara dengan ondansetron,  $C_{18}H_{19}N_3O$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Perubahan

**Baku pembanding** Ondansetron Hidroklorida BPFI; merupakan bentuk dihidrat, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI ( $C_{16}H_{20}N_2O \cdot HCl$  BM 292,80).

### Perubahan

#### Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg ondansetron hidroklorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 50 ml etanol *P* dan goyang. Saring melalui penyaring PTFE dengan porositas 0,45 µm dan masukkan filtrat

ke dalam gelas piala 50 ml. Uapkan pelarut diatas penguap berputar. Keringkan residu dalam oven pada 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida P, pada bilangan gelombang 3800 hingga 650 cm<sup>-1</sup> menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang 1681, 1481, 1281 dan 758 cm<sup>-1</sup> yang sama seperti pada Ondansetron Hidroklorida BPFI. [Catatan Disarankan Ondansetron Hidroklorida BPFI dilarutkan dalam etanol P hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml, sebelum penguapan diikuti dengan tahap pengeringan.]

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

### Perubahan

#### Disolusi <1231>

##### UJI 1

Media disolusi : 500 ml air, awaudarakan

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 15 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Ondansetron Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan Media disolusi hingga kadar larutan mendekati kadar Larutan uji.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, jika perlu encerkan dengan Media disolusi.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ondansetron, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O yang terlarut dengan mengukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 310 nm dengan menggunakan Media disolusi sebagai blangko. Hitung persentase ondansetron, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\left(\frac{293,36}{329,83}\right) \times V \times 100$$

A<sub>U</sub> dan A<sub>S</sub> berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku; C<sub>S</sub> adalah kadar Ondansetron Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; L adalah jumlah ondansetron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; 293,36 dan 329,83 berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat dan V adalah volume dalam ml Media disolusi, 500 ml.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), ondansetron, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O, dari jumlah yang tertera pada etiket.

##### UJI 2

Media disolusi, Alat tipe 2, Larutan baku, Larutan uji, dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada Uji 1.

Waktu : 30 menit

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), ondansetron, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O, dari jumlah yang tertera pada etiket.

##### UJI 3

Media disolusi : 500 ml asam klorida 0,01 N, awaudarakan

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Ondansetron Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan Media disolusi hingga kadar larutan mendekati kadar Larutan uji.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, jika perlu encerkan dengan Media disolusi.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ondansetron, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O yang terlarut dengan mengukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm dengan menggunakan Media disolusi sebagai blangko. Hitung persentase ondansetron, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\left(\frac{293,36}{329,83}\right) \times V \times 100$$

A<sub>U</sub> dan A<sub>S</sub> berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku; C<sub>S</sub> adalah kadar Ondansetron Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku; L adalah kadar ondansetron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; 293,36 dan 329,83 berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat dan V adalah volume dalam ml Media disolusi, 500 ml.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), ondansetron, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O, dari jumlah yang tertera pada etiket.

##### UJI 4

Media disolusi : 500 ml asam klorida 0,1 N, awaudarakan

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Ondansetron Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan Media disolusi hingga kadar lebih kurang 0,45 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan Media disolusi, jika perlu bertahap hingga kadar L/500 mg per ml, L adalah kadar ondansetron hidroklorida dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai dengan

porositas 0,45  $\mu\text{m}$ , jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah ondansetron,  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 249 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Gunakan sel 1-cm untuk tablet yang mengandung 4 mg atau 8 mg; sel 0,2-cm untuk tablet yang mengandung 16 mg atau 24 mg. Hitung persentase ondansetron,  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\left(\frac{293,36}{329,83}\right) \times V \times 100$$

$A_U$  dan  $A_S$  berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Ondansetron Hidroklorida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar ondansetron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; 293,36 dan 329,83 berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat dan  $V$  adalah volume dalam ml *Media disolusi*, 500 ml.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), ondansetron,  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### UJI 5

*Media disolusi*, *Alat tipe 2*, *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan **Prosedur** Lakukan seperti tertera pada Uji 1.

**Waktu** : 30 menit

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), ondansetron,  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### UJI 6

*Media disolusi* : 500 ml air, awaudarakan

*Alat tipe 2* : 50 rpm

**Waktu** : 30 menit

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

**Dapar** Buat larutan natrium fosfat dihidrat monobasa P 3,12 mg per ml, atur pH hingga 5,4 dengan penambahan natrium hidroksida LP.

**Fase gerak** Buat campuran asetonitril P-Dapar (2:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku*

**Untuk tablet ondansetron 4 mg atau 24 mg** Timbang saksama sejumlah Ondansetron Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

**Untuk tablet ondansetron 8 mg** Timbang saksama sejumlah Ondansetron Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

#### Larutan uji

**Untuk tablet ondansetron 4 mg atau 8 mg** Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45  $\mu\text{m}$ .

**Untuk tablet ondansetron 24 mg** Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45  $\mu\text{m}$ . Encerkan 4 ml larutan dengan *Media disolusi* sampai 25 ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L10 dengan ukuran partikel 5  $\mu\text{m}$ . 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 20  $\mu\text{l}$ ) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ondansetron,  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\left(\frac{293,36}{329,83}\right) \times V \times D \times 100$$

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Ondansetron Hidroklorida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $L$  adalah kadar ondansetron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; 293,36 dan 329,83 berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat;  $V$  adalah volume dalam ml *Media disolusi*, 500 ml dan  $D$  adalah faktor pengenceran *Larutan uji*.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ , 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>.

**Dapar**, **Fase gerak**, dan *Larutan baku persediaan* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan baku* Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar ondansetron lebih kurang 1,5  $\mu\text{g}$  per ml.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI* dan *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,05 mg per ml dan 0,1 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg ondansetron,

masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 70 ml *Fase gerak* dan sonikasi selama lebih kurang 20 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus larutan dan saring melalui penyaring nilon yang sesuai dengan porositas 0,45 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 puncak ondansetron dan senyawa sejenis A ondansetron 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 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* tidak kurang dari 45 menit, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*;  $r_s$  adalah respons puncak ondansetron dari *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar ondansetron dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_u$  adalah kadar ondansetron dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
2-metil imidazol *	0,22	0,53	0,2
Senyawa sejenis C Ondansetron	0,40	1,2	0,2
Senyawa sejenis D Ondansetron	0,47	1,3	0,1
Senyawa sejenis A Ondansetron	0,87	0,90	0,2
Desmetil ondansetron	0,90	0,91	0,2
Ondansetron	1,0	-	-
Masing-cemaran lain	-	1,0	0,2
Total	-	-	1,0

\*Tidak termasuk dalam jumlah seluruh cemaran

### Perubahan

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

**Dapar** Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 2,7 mg per ml, atur pH hingga 5,4 dengan penambahan *natrium hidroksida LP*.

**Fase gerak** Buat campuran *Dapar - asetronitril P* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Pengencer** Campuran *Dapar - asetronitril P* (1:1).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar ondansetron lebih kurang 0,05 mg per ml.

**Larutan uji persediaan** Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg ondansetron, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 70 ml *Pengencer* dan sonikasi selama lebih kurang 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan.

**Larutan uji** Pipet sejumlah beningan *Larutan uji persediaan*, encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar ondansetron lebih kurang 0,05 mg per ml. Saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak ondansetron 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 ondansetron,  $C_{18}H_{19}N_3O$ , 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 *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_s$  adalah kadar ondansetron dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_u$  adalah kadar ondansetron dalam mg per ml *Larutan uji*.

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

### Tambahkan persyaratan

**Penandaan** Jika uji disolusi lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

### Tambahan monografi

#### TABLET PARASETAMOL DAN KOFEIN

#### Tablet Asetaminofen dan Kofein

#### Paracetamol and Caffeine Tablets

Tablet Parasetamol dan Kofein mengandung parasetamol,  $C_8H_9NO_2$  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.

**Baku pembanding** *Parasetamol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Kofein BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

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

#### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 900 ml air

*Alat tipe 2*: 100 rpm

*Waktu*: 60 menit

**Prosedur** Lakukan penetapan jumlah  $C_8H_9NO_2$  dan  $C_8H_{10}N_4O_2$  yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Fase gerak*, *Larutan baku internal*, *Pengencer*, *Larutan baku persediaan* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan baku* Pipet 20 ml *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 3 ml *Larutan baku internal*, dan 20 ml air. Kocok dan biarkan selama 30 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan kocok. Gunakan larutan sebelum 8 jam.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 3 ml *Larutan baku internal* dan 20 ml *Pengencer*, campur dan biarkan selama 30 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar parasetamol dan kofein masing-masing berturut-turut adalah 0,1 mg per ml dan 0,1 *J* mg per ml, dimana *J* adalah *Larutan baku persediaan*.

**Prosedur** Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali suntikkan *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg parasetamol,  $C_8H_9NO_2$  dan kofein,  $C_8H_{10}N_4O_2$  yang terlarut dengan rumus:

$$C \times \left( \frac{R_U}{R_S} \right) \times \left( \frac{45000}{V_d} \right)$$

*C* adalah kadar dalam mg per ml baku pembanding yang sesuai dari *Larutan baku*;  $R_U$  dan  $R_S$  berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit yang sesuai dengan puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* dan  $V_d$  adalah volume dalam ml *Larutan uji* yang dipindahkan dalam labu tentukur.

**Toleransi** Dalam waktu 60 menit harus larut masing-masing tidak kurang dari 75% (Q)  $C_8H_9NO_2$  dan  $C_8H_{10}N_4O_2$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan <911>** Memenuhi syarat.

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

*Fase gerak* Buat campuran air - metanol *P* - asam asetat *glasial P* (69:28:3), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Larutan baku internal* Timbang saksama sejumlah asam benzoat *P*, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml.

*Pengencer* Campuran metanol *P* - asam asetat *glasial P* (95:5).

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama masing-masing sejumlah *Parasetamol BPFI* dan *Kofein BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar parasetamol dan kofein berturut-turut adalah 0,25 mg per ml dan 0,25 *J* mg per ml. *J* adalah perbandingan kadar kofein dengan parasetamol dalam mg per tablet dari yang tertera pada etiket.

*Larutan baku* Pipet 20 ml *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 3 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan campur. Larutan mengandung 0,1 mg *Parasetamol BPFI* dan 0,1 *J* *Kofein BPFI* tiap ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 250 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 75 ml *Pengencer*, kocok selama 30 menit menggunakan pengocok mekanik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 3 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45±1°. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 1,4; faktor ikutan tidak lebih dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

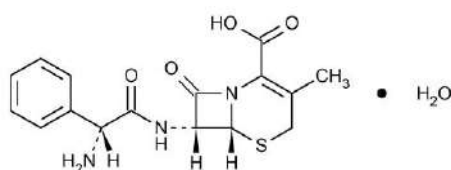
**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif parasetamol, kofein, dan asam benzoat berturut-turut adalah 0,3; 0,5; dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, parasetamol,  $C_8H_9NO_2$ , dan kofein,  $C_8H_{10}N_4O_2$  dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2500 \times C \times \left( \frac{R_U}{R_S} \right)$$

$C$  adalah kadar baku pembanding yang sesuai dalam mg per ml *Larutan baku*;  $R_U$  dan  $R_S$  berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara analit dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

## SEFALEKSIN Cephalexin



*Asam* (6*R*,7*R*)-7-[(*R*)-2-amino-2-fenilasetamido]-3-metil-8-okso-5-tia-1-azabisisiklo[4,2,0]okt-2-ena-2-karboksilat monohidrat [23325-78-2]

$C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

BM 365,40

Anhidrat [15686-71-2]

BM 347,40

Sefaleksin mempunyai potensi tidak kurang dari 950 µg per mg dan tidak lebih dari 1030 µg per mg,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk hablur, putih sampai hampir putih.

**Kelarutan** Sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

**Baku pembanding** *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat. 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 *Sefaleksin BPFI*.

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

**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air yang mengandung 50 mg per ml.

### Perubahan

**Rotasi jenis** <1081> Antara +149° dan +158°, lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per ml dalam *dapar fialat netral pH 4,4*.

**Air** <1031> *Metode I* Antara 4,0% dan 8,0%.

### Perubahan

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

*Larutan A* Timbang sejumlah 1 g *natrium 1-pentanasulfonat P*, larutkan dalam campuran 1000 ml air dan 15 ml *triethylamina P*, atur pH hingga  $2,5 \pm 0,1$  dengan penambahan *asam fosfat P*.

*Larutan B* Timbang sejumlah 1 g *natrium 1-pentanasulfonat P*, larutkan dalam campuran 300 ml air dan 15 ml *triethylamina P*, atur pH hingga  $2,5 \pm 0,1$  dengan penambahan *asam fosfat P*. Tambahkan 350 ml *asetonitril P* dan 350 ml *metanol P*.

*Pelarut* Timbang sejumlah *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam air hingga kadar 18 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Sefaleksin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per ml dan 0,16 mg per ml dengan memperhitungkan potensi.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar 5 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* keasaman rendah. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
1	100	0
33,3	0	100
34,3	0	100

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Gambarkan respons puncak yang menyatakan hubungan antara harga pembacaan masing-masing puncak *Larutan baku* terhadap kadarnya dalam mg per ml yang dihitung terhadap zat anhidrat dan buat garis lurus melalui 2 titik dan titik 0. Dari garis lurus yang didapat dan dari respons puncak *Larutan uji*, diperoleh kadar senyawa sejenis sefaleksin (I) dalam mg per ml yang diperoleh dari tiap puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis sefaleksin dengan rumus:

$$\left(\frac{I}{C}\right) \times 100$$

*I* adalah kadar masing-masing senyawa sejenis sefaleksin dalam mg per ml *Larutan uji* yang diperoleh dari kurva kalibrasi; *C* adalah kadar sefaleksin dalam mg per ml *Larutan uji*.

#### Perubahan

**Dimetilanilin** <362> Memenuhi syarat

#### Perubahan

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

*Fase gerak* Buat larutan *natrium 1-pentanasulfonat P* dalam campuran *asetonitril P -metanol P - trietilamina P - air* (20:10:3:170) dengan kadar 0,985 g per liter. Atur pH hingga  $3,0 \pm 0,1$  dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Sefaleksin BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

*Larutan baku* Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,4 mg per ml.

*Larutan uji persediaan* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

*Larutan uji* Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,4 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* keasaman rendah. 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 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sefaleksin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , per mg dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar sefaleksin dalam mg per ml *Larutan uji*; dan *P* adalah potensi sefaleksin dalam µg per mg *Sefaleksin BPFI*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

## SEFALEKSIN HIDROKLORIDA Cephalexin Hydrochloride

*Asam 7-(D-2-amino-2-fenilasetamido)-3-metil-3-sefem-4-karboksilat hidroklorida monohidrat* [105879-42-3]  
 $C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot HCl \cdot H_2O$  BM 401,87

#### Perubahan

Sefaleksin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 800 µg per mg dan tidak lebih dari 880 µg per mg sefaleksin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ .

**Pemerian** Serbuk hablur putih atau hampir putih.

**Kelarutan** Larut dalam air, dalam aseton, dalam asetonitril, dalam etanol, dalam dimetilformamida dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam etilasetat dan dalam isopropil alkohol.

**Baku Pembanding** *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat Sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

#### Perubahan

##### Identifikasi

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

B. Larutan zat 10 mg per ml menunjukkan reaksi terhadap *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 1,5 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 10 mg per ml.

**Air** <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,5%.

#### Perubahan

**Cemaran Organik** Masing-masing senyawa sejenis sefaleksin tidak lebih dari 1,0% dan jumlah cemaran tidak lebih dari 5,0%.

*Larutan A*, *Larutan B*, *Pelarut*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Sefaleksin*.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar 6 mg per ml.

*Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Prosedur Senyawa sejenis* dalam *Sefaleksin* Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis sefaleksin dengan rumus:



$$\left(\frac{I}{C}\right) \times 100$$

*I* adalah kadar masing-masing senyawa sejenis sefaleksin dalam mg per ml *Larutan uji* yang diperoleh dari kurva kalibrasi; *C* adalah kadar sefaleksin dalam mg per ml *Larutan uji*.

#### Perubahan

**Dimetilanilin** <362> Memenuhi syarat.

#### Perubahan

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

*Fase gerak*, *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan penetapan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*.

*Larutan uji persediaan* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1,15 mg per ml.

*Larutan uji* Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,4 mg per ml.

*Prosedur* Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*. Hitung jumlah dalam µg sefaleksin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  dalam tiap mg sefaleksin hidroklorida dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku persediaan*;  $C_U$  adalah kadar sefaleksin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji persediaan*; dan  $P$  adalah potensi sefaleksin dalam µg per mg *Sefaleksin BPFI*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

### KAPSUL SEFALEKSIN Cephalexin Capsules

Kapsul Sefaleksin mengandung sefaleksin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat Sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Pada saat akan digunakan tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif.

#### Perubahan

**Identifikasi** 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.

*Alat tipe 1*: 100 rpm.

*Waktu* : 30 menit

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah sefaleksin  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* kemudian bandingkan dengan serapan *larutan baku Sefaleksin BPFI* dengan kadar lebih kurang 20 µg per ml dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 262 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sefaleksin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

#### Hilangkan persyaratan

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 10,0%.

#### Perubahan

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

*Fase gerak* timbang saksama *natrium 1-pentansulfonat P*, larutkan dan encerkan dengan campuran *asetonitril P-metanol P-trietilamin P-air* (20:10:3:170). Atur pH hingga  $3,0 \pm 1$  dengan *asam fosfat P*. Kadar larutan lebih kurang 0,985 g per L.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Sefaleksin BPFI* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 1 mg per mL.

*Larutan baku* Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar 0,4 mg per mL.

*Larutan uji persediaan* 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, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, dan tambahkan air sampai tanda. Jika perlu sonikasi hingga larut semua dan saring hingga diperoleh larutan jernih. Kadar larutan ini lebih kurang 1 mg per ml.

*Larutan uji* Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,4 mg per ml.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*. Hitung persentase sefaleksin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar sefaleksin dalam mg per ml *Larutan uji*;  $P$  adalah potensi sefaleksin dalam  $\mu\text{g}$  per mg *Sefaleksin BPFI*;  $F$  adalah faktor konversi, 0,001 mg per  $\mu\text{g}$ .

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

### SEFALEKSIN UNTUK SUSPENSİ ORAL Cephalexin for Oral Suspension

Sefaleksin untuk Suspensi Oral adalah campuran kering sefaleksin dan satu atau lebih dapar, zat warna, pengencer dan perisa yang sesuai. Mengandung sefaleksin,  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat Sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

#### Perubahan

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

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

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

**pH** <1071> Antara 3,0 dan 6,0; dalam suspensi yang dikonstitusikan seperti tertera pada etiket.

#### Hilangkan persyaratan

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

#### Perubahan

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

*Fase gerak*, *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*.

*Larutan uji persediaan* Konstitusi sejumlah volume seperti yang tertera pada etiket, dicampur segar dan bebas gelembung udara, dalam *Pengencer* hingga diperoleh kadar 1 mg per ml sefaleksin. Jika perlu

sonikasi, untuk memastikan kesempurnaan larutan dan saring untuk memperoleh larutan jernih.

*Larutan uji* Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,4 mg per ml.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*. Hitung persentase sefaleksin,  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , dalam tiap ml suspensi terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar sefaleksin dalam mg per ml *Larutan uji*;  $P$  adalah potensi sefaleksin dalam  $\mu\text{g}$  per mg *Sefaleksin BPFI*;  $F$  adalah faktor konversi, 0,001 mg per  $\mu\text{g}$ .

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

### TABLET SEFALEKSIN Cephalexin Tablets

#### Perubahan

Tablet Sefaleksin mengandung sefaleksin atau sefaleksin hidroklorida, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% sefaleksin,  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

#### Perubahan

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

#### Perubahan

**Disolusi** <1231>

*Untuk Sefaleksin*

*Media disolusi* : 900 ml air.

*Alat tipe 1*: 100 rpm, gunakan pengayak 40 mesh

*Waktu* : 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar 20  $\mu\text{g}$  per ml, dan kemudian bandingkan dengan serapan *larutan baku Sefaleksin BPFI* dengan kadar lebih kurang sama dan dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 262 nm.

**Toleransi** Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sefaleksin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Untuk Sefaleksin Hidroklorida**

**Media disolusi**, dan **Prosedur** Lakukan seperti uji disolusi untuk Sefaleksin.

**Alat tipe 1:** 150 rpm, gunakan pengayak 10 mesh

**Waktu:** 45 menit.

**Toleransi** Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) sefaleksin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.

**Hilangkan persyaratan**

**Air** <1031> **Metode I** Tidak lebih dari 9,0% bila tablet mengandung sefaleksin, dan tidak lebih dari 8,0% bila tablet mengandung sefaleksin hidroklorida.

**Perubahan**

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

**Fase gerak** timbang saksama natrium 1-pentansulfonat P, larutkan dan encerkan dengan campuran asetonitril P-metanol P-trietilamin P-air (20:10:3:170). Atur pH hingga  $3,0 \pm 1$  dengan asam fosfat P. Kadar larutan lebih kurang 0,985 g per L.

**Larutan baku persediaan** Timbang saksama sejumlah Sefaleksin BPFI larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 1 mg per mL.

**Larutan baku** Pipet sejumlah Larutan baku persediaan, encerkan dengan air hingga kadar 0,4 mg per mL.

**Larutan uji persediaan** 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, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, dan tambahkan air sampai tanda. Jika perlu sonikasi hingga larut semua dan saring hingga diperoleh larutan jernih. Kadar larutan ini lebih kurang 1 mg per mL.

**Larutan uji** Pipet sejumlah volume Larutan uji persediaan, encerkan dengan Fase gerak hingga kadar 0,4 mg per mL.

**Prosedur** Lakukan menurut Prosedur seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Sefaleksin. Hitung persentase sefaleksin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku;  $C_S$  adalah kadar Sefaleksin BPFI dalam mg per mL Larutan baku;  $C_U$  adalah kadar

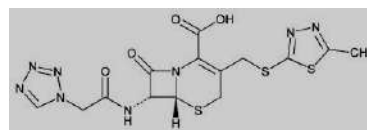
sefaleksin dalam mg per mL Larutan uji;  $P$  adalah potensi sefaleksin dalam  $\mu\text{g}$  per mg Sefaleksin BPFI;  $F$  adalah faktor konversi, 0,001 mg per  $\mu\text{g}$ .

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

**Penandaan** Pada etiket harus mencantumkan Tablet mengandung sefaleksin atau sefaleksin hidroklorida.

## SEFAZOLIN

### Cefazolin



**Asam**(6*R*,7*R*)-3-[[5-metil-1,3,4-tiadiazol-2il)tio]metil]-8-okso-7-[2-(1*H*-tetrazol-1-il)asetamido]-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilat [25953-19-9]

$C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$

BM 454,51

Sefazolin mengandung  $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$  tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

**Perubahan**

**Pemerian** Serbuk hablur putih sampai hampir putih, tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang  $198^\circ$  sampai  $200^\circ$  disertai penguraian.

**Kelarutan** Sukar larut dalam air, dalam etanol, dan dalam metanol; larut dalam dimetilformamida dan dalam piridin; agak sukar larut dalam aseton; sangat sukar larut dalam etil asetat, dalam isopropil alkohol, dan dalam metil isobutil keton; praktis tidak larut dalam benzen, dalam kloroform, dalam eter dan dalam metilen klorida.

**Perubahan**

**Baku pembanding** Sefazolin BPFI, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Diamkan sampai suhu ruang sebelum dibuka. [Peringatan Jika terhirup dapat menyebabkan alergi atau gejala asma atau kesulitan bernapas.]

**Tambahkan persyaratan**

**Identifikasi**

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

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

**Hilangkan persyaratan**

**Jarak lebur** <1021> Antara 198° dan 200°.

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

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

**Tambahkan persyaratan**

**Cemaran organik** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lindungi dari cahaya semua larutan yang mengandung sefazolin].

**Larutan A** Buat larutan kalium fosfat monobasa P 6,8 mg per ml dalam air.

**Larutan B** Buat larutan kalium fosfat monobasa P 6,8 mg per ml dalam air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan natrium hidroksida P 10% sebelum pengenceran dengan air sampai volume akhir.

**Larutan C** Campuran asetonitril P-Larutan A (1:1).

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

**Blangko** Gunakan Larutan B.

**Larutan kesesuaian sistem persediaan** Timbang saksama sejumlah Sefazolin BPFI, larutkan dan encerkan dengan natrium hidroksida 0,05 N hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Biarkan pada suhu ruang selama 5 menit. [Catatan Epimer sefazolin terbentuk ketika sefazolin dicampur dengan natrium hidroksida].

**Larutan kesesuaian sistem** Buat campuran Larutan kesesuaian sistem persediaan-Larutan B (1:24).

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Sefazolin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Larutan B hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml. Gunakan segera.

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

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi LI dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit, pertahankan suhu kolom pada 30°. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	98	2
7	98	2
15	85	15
30	80	20
35	80	20
45	50	50
50	50	50
55	98	2
65	98	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi antara puncak

sefazolin dan epimer sefazolin tidak kurang dari 8,0 pada 254 nm.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam tetrazolilasetat dan tetrazolilasetamid asetal dalam zat dengan rumus:

$$\left( \frac{r_{U(210)}}{r_{S(254)}} \right) \left( \frac{C_S}{C_U} \right) \times \left( \frac{I}{F} \right) \times 100$$

$r_{U210}$  adalah respons puncak asam tetrazolilasetat atau tetrazolilasetamid asetal pada panjang gelombang 210 dari *Larutan uji*;  $r_{S254}$  adalah respons puncak sefazolin pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Sefazolin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar sefazolin dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Hitung persentase masing-masing cemaran selain asam tetrazolilasetat dan tetrazolilasetamid asetal dalam zat dengan rumus:

$$\left( \frac{r_{i(254)}}{r_{S(254)}} \right) \left( \frac{C_S}{C_U} \right) \times \left( \frac{I}{F} \right) \times 100$$

$r_{i254}$  adalah respons puncak masing-masing cemaran selain asam tetrazolilasetat dan tetrazolilasetamid asetal pada panjang gelombang 254 dari *Larutan uji*;  $r_{S254}$  adalah respons puncak sefazolin pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Sefazolin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar sefazolin dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

**Tabel**

Cemaran	λ (nm)	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Asam tetrazolilasetat	210	0,07	0,40	1,0
Tetrazolilasetamid asetal	210	0,08	0,33	1,0
Sefazolin lakton rantai terbuka atau sefazolin 3-hidroksimetil	254	0,20	1,0	0,5
Metiltiadiazol tiol	254	0,23	0,91	1,0
7-Asam aminosefalosporanik	254	0,42	1,1	1,0
Analog sefazolin 3-metil	254	0,44	0,87	1,0
Sefazolin lakton	254	0,50	0,85	1,0
Analog sefazolin asetoksi	254	0,61	0,68	1,0
Sefazolin terasilasi	254	0,68	1,2	1,0
Isomer asam sefazoloik	254	0,84	1,0	1,0
Sefazolin	254	1,0	-	-

Epimer sefazolin	254	1,2	0,98	1,0
Sefazolin pivaloil	254	1,4	0,92	1,0
Masing-masing cemaran lain yang tidak spesifik	254	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	-	3,5

### Perubahan

**Penetapan kadar** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Lindungi dari cahaya semua larutan yang mengandung sefazolin.]

**Dapar A** Timbang 0,9 g natrium fosfat dibasa anhidrat P dan 1,3 g asam sitrat P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

**Dapar B** Timbang 5,7 g natrium fosfat dibasa anhidrat P dan 3,6 g kalium fosfat monobasa P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

**Fase gerak** Buat campuran *Dapar A*-asetonitril P (9:1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Sefazolin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar B* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Dapar B* hingga kadar lebih kurang 50 µg 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 2,0 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 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 respon puncak utama. Hitung persentase sefazolin, C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>, dalam zat dengan rumus:

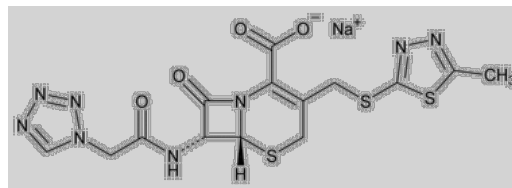
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times 100$$

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak sefazolin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar sefazolin dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $P$  adalah potensi sefazolin dalam mg per mg *Sefazolin BPFI*.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat.

## SEFAZOLIN NATRIUM

### Cefazolin Sodium



*Mono natrium (6R,7R)-3-[[[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]metil]-8-okso-7-[2-(1H-tetrazol-1-il)asetamido]-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilat* [27164-46-1]

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>8</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>3</sub>

BM 476,49

Sefazolin Natrium mengandung C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>8</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>3</sub> tidak kurang dari 89,1% dan tidak lebih dari 110,1%, dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk hablur putih sampai hampir putih, praktis tidak berbau, serbuk hablur atau padatan putih sampai hampir putih.

### Perubahan

**Kelarutan** Mudah larut dalam air, dalam *salin LP*, dan dalam larutan dekstrosa; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Sefazolin BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Diamkan sampai suhu ruang sebelum dibuka. [Peringatan Jika terhirup dapat menyebabkan alergi atau gejala asma atau kesulitan bernapas.] *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari, simpan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

### Perubahan

#### Identifikasi

A. Larutkan 150 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 0,5 ml asam asetat glasial 2N, goyang, biarkan di atas tangas es selama 10 menit. Saring, cuci endapan dengan 1-2 ml air. Larutkan dalam campuran *aseton P* - air (9:1). Uapkan pelarut sampai hampir kering dan keringkan dalam oven pada suhu 60° selama 30 menit. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefazolin BPFI* yang diperlakukan sama seperti zat uji.

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

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

**Rotasi jenis** <1081> Antara  $-10^{\circ}$  dan  $-24^{\circ}$ ; Lakukan penetapan menggunakan larutan 55 mg per ml dalam *natrium bikarbonat* 0,1 M.

**pH** <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 100 mg per ml.

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

#### **Hilangkan persyaratan**

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

#### **Tambahkan persyaratan**

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat, jika pada etiket tertera sefazolin natrium steril. Lakukan pengujian seperti tertera pada *Penyaringan Membran dalam Uji Sterilitas Sediaan*.

#### **Tambahkan persyaratan**

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,15 unit *Endotoksin FI* per mg sefazolin, jika pada etiket tertera sefazolin natrium steril.

#### **Tambahkan persyaratan**

**Cemaran organik** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lindungi dari cahaya semua larutan yang mengandung sefazolin].

*Larutan A* Buat larutan kalium fosfat monobasa P 6,8 mg per ml dalam air.

*Larutan B* Buat larutan kalium fosfat monobasa P 6,8 mg per ml dalam air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *natrium hidroksida* P 10% sebelum pengenceran dengan air sampai volume akhir.

*Larutan C* Campuran asetonitril P-*Larutan A* (1:1).

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

*Blangko* Gunakan *Larutan B*.

*Larutan kesesuaian sistem persediaan* Timbang saksama sejumlah *Sefazolin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida* 0,05 N hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Biarkan pada suhu ruang selama 5 menit. [Catatan *Epimer sefazolin* terbentuk ketika sefazolin dicampur dengan *natrium hidroksida*].

*Larutan kesesuaian sistem* Buat campuran *Larutan kesesuaian sistem persediaan-Larutan B* (1:24).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Sefazolin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml. Gunakan segera.

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

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *LI* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit, pertahankan suhu kolom pada 30°. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	98	2
7	98	2
15	85	15
30	80	20
35	80	20
45	50	50
50	50	50
55	98	2
65	98	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi antara puncak sefazolin dan epimer sefazolin tidak kurang dari 8,0 pada panjang gelombang 254 nm.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam tetrazolilasetat dan tetrazolilasetamid asetal dalam zat dengan rumus:

$$\left( \frac{r_{U(210)}}{r_{S(254)}} \right) \left( \frac{C_S}{C_U} \right) \times \left( \frac{I}{F} \right) \times 100$$

$r_{U210}$  adalah respons puncak asam tetrazolilasetat atau tetrazolilasetamid asetal pada panjang gelombang 210 dari *Larutan uji*;  $r_{S254}$  adalah respons puncak sefazolin pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar sefazolin natrium dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Hitung persentase masing-masing cemaran selain asam tetrazolilasetat dan tetrazolilasetamid asetal dalam zat dengan rumus:

$$\left( \frac{r_{i(254)}}{r_{S(254)}} \right) \left( \frac{C_S}{C_U} \right) \times \left( \frac{I}{F} \right) \times 100$$

$r_{i254}$  adalah respons puncak masing-masing cemaran selain asam tetrazolilasetat dan tetrazolilasetamid asetal pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan uji*;  $r_{S254}$  adalah respons puncak sefazolin pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar sefazolin natrium dalam mg per ml *Larutan uji* dan  $F$  adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	$\lambda$ (nm)	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Asam tetrazolilasetat	210	0,07	0,40	1,0
Tetrazolilasetamid asetal	210	0,08	0,33	1,0
Sefazolin lakton rantai terbuka atau sefazolin 3-hidroksimetil	254	0,20	1,0	0,5
Metiltiadiazol tiol	254	0,23	0,91	1,0
7-Asam aminosefalosporanik	254	0,42	1,1	1,0
Analog sefazolin 3-metil	254	0,44	0,87	1,0
Sefazolin lakton	254	0,50	0,85	1,0
Analog sefazolin asetoksi	254	0,61	0,68	1,0
Sefazolin terasili	254	0,68	1,2	1,0
Isomer asam sefazoloik	254	0,84	1,0	1,0
Sefazolin	254	1,0	-	-
Epimer sefazolin	254	1,2	0,98	1,0
Sefazolin pivaloil	254	1,4	0,92	1,0
Masing-masing cemaran lain	254	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	-	3,5

### Perubahan

**Penetapan kadar** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Lindungi dari cahaya semua larutan yang mengandung sefazolin.]

**Dapar A** Timbang 0,9 g natrium fosfat dibasa anhidrat *P* dan 1,3 g asam sitrat *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

**Dapar B** Timbang 5,7 g natrium fosfat dibasa anhidrat *P* dan 3,6 g kalium fosfat monobasa *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

**Fase gerak** Buat campuran *Dapar A*-asetonitril *P* (9:1), saring dengan penyaring yang sesuai. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah *Sefazolin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar B* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Dapar B* hingga kadar lebih kurang 50 µg 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 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 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 sefazolin natrium,  $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$ , dalam zat dengan rumus:

$$\left( \frac{r_U}{r_S} \right) \left( \frac{C_S}{C_U} \right) \left( \frac{476,49}{454,51} \right) \times P \times 100$$

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak sefazolin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar sefazolin natrium dalam mg per ml *Larutan uji*; 476,49 adalah bobot molekul sefazolin natrium; 454,51 adalah bobot molekul sefazolin dan *P* adalah potensi sefazolin dalam mg per mg *Sefazolin BPFI*.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat.

### Tambahkan persyaratan

**Penandaan** Jika dimaksudkan untuk digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus tercantum steril atau harus dilakukan proses sterilisasi dalam pembuatan sediaan injeksi.

## TABLET SIPIROFLOKSASIN Ciprofloxacin Tablets

### Perubahan

Tablet Sipirofloksasin mengandung sipirofloksasin hidroklorida, setara dengan sipirofloksasin,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Perubahan

**Baku pembanding** *Sipirofloksasin Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindungi cahaya. *Sipirofloksasin Etilendiamina Analog BPFI* ( $C_{15}H_{16}FN_3O_3 \cdot HCl$  BM 341,77); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindungi cahaya.

### Perubahan

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

**Disolusi <1231>**

*Media disolusi* : 900 ml asam klorida 0,01 N.

*Alat tipe 2* : 50 rpm.

*Waktu* : 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$  yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit siprofloksasin hidroklorida terlarut setara tidak kurang dari 80% (Q), siprofloksasin,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ , 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>*.

*Larutan A* Gunakan asam fosfat 0,025 M, atur pH hingga  $2,0 \pm 0,1$  dengan penambahan trietilamina P, saring dan awaudarakan.

*Larutan B* Buat campuran asetonitril P – *Larutan A* (13:87).

*Larutan C* Gunakan asam fosfat 0,025 M, atur pH hingga  $3,0 \pm 0,1$  dengan penambahan trietilamina P, saring dan awaudarakan.

*Fase gerak* Buat campuran asetonitril P – *Larutan C* (13:87).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan sejumlah *Siprofloksasin Etilendiamina Analog BPFI* dalam *Larutan baku* hingga kadar 0,05 mg per ml.

*Larutan uji* Masukkan 5 tablet kedalam labu tentukur 500-ml, tambahkan lebih kurang 400 ml *Larutan B* dan sonikasi selama lebih kurang dari 20 menit. Encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas  $0,45 \mu m$ . Encerkan sejumlah volume larutan dengan *Larutan B* hingga kadar siprofloksasin lebih kurang 0,20 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1. Pertahankan suhu kolom pada  $30 \pm 1^\circ$ . 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 siprofloksasin etilendiamina analog dan puncak siprofloksasin tidak kurang dari 6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi untuk siprofloksasin

adalah antara 6,4 dan 10,8 menit dan waktu retensi relatif untuk siprofloksasin etilendiamina analog dan siprofloksasin berturut turut adalah 0,7 dan 1,0; efisiensi kolom ditentukan dari puncak siprofloksasin tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak siprofloksasin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10  $\mu l$ ) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siprofloksasin,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ , dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

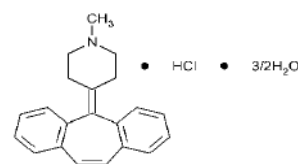
$$\left( \frac{r_U}{r_S} \right) \left( \frac{C_S}{C_U} \right) \left( \frac{M_{r1}}{M_{r2}} \right) \times 100$$

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, dihitung terhadap zat anhidrat;  $C_U$  adalah kadar siprofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*;  $M_{r1}$  adalah bobot molekul siprofloksasin, 331,34;  $M_{r2}$  adalah bobot molekul siprofloksasin hidroklorida anhidrat, 367,81.

**Wadah dan penyimpanan.** Dalam wadah tertutup baik.

## SIPROHEPTADIN HIDROKLORIDA

### Cyproheptadine Hydrochloride



4-(5H-Dibenzo[a,d]siloheptena-5-ilidena)-1-metilpiperidina hidroklorida seskuihidrat

$C_{21}H_{21}N \cdot HCl \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$  [41354-29-4] BM 350,88

$C_{21}H_{21}N \cdot HCl$  [969-33-5] BM 323,87

**Perubahan**

Siproheptadin Hidroklorida mengandung  $C_{21}H_{21}N \cdot HCl$  tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5%, dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk hablur, putih sampai agak kuning tidak berbau atau praktis tidak berbau.

**Kelarutan** Sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol; larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.



### Perubahan

**Baku pembanding** *Siproheptadin Hidroklorida BPFI*; bentuk seskuihidrat, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis A Amitriptilin BPFI* (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O BM 208,26); *Senyawa sejenis A Siproheptadin BPFI* (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub> BM 192,26); *Senyawa sejenis C Siproheptadin BPFI* (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO BM 305,41).

### Perubahan

#### Identifikasi

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

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, yang diperoleh dari *Cemaran organik*.

C. Larutkan 10 mg zat dalam 1 ml metanol P, Teteskan 1 tetes larutan ini pada kertas saring, keringkan, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: terjadi fluoresensi biru terang.

**Keasaman** Tidak lebih dari 0,05% dihitung sebagai asam klorida; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 25 ml metanol P, tambahkan merah metil LP dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,10 N LV: diperlukan tidak lebih dari 0,15 ml.

**Air** <1031> Metode I Antara 7,0% dan 9,0%.

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

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

#### Tambahkan persyaratan

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

**Dapar** Timbang saksama 6,1 gram kalium fosfat monobasa P, larutkan dalam 900 ml air. Atur pH hingga 4,5 dengan penambahan asam fosfat P, encerkan dengan air sampai 1 liter.

**Larutan A** Campuran asetonitril P-Dapar (2:3).

**Larutan B** Campuran asetonitril P-Dapar (3:2).

**Fase gerak** Buat campuran Larutan A-Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah Siproheptadin hidroklorida BPFI, Senyawa sejenis A Siproheptadin BPFI, Senyawa sejenis A Amitriptilin BPFI, dan Senyawa sejenis C Siproheptadin BPFI, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar masing-masing 0,02 mg per ml.

**Larutan baku** Pipet sejumlah volume Larutan kesesuaian sistem, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar Siproheptadin hidroklorida BPFI, Senyawa sejenis A Siproheptadin BPFI,

Senyawa sejenis A Amitriptilin BPFI, dan Senyawa sejenis C Siproheptadin BPFI masing-masing 0,002 mg per ml.

**Larutan uji** Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
10,0	100	0
10,1	0	100
35,0	0	100

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak siproheptadin dan puncak senyawa sejenis C siproheptadin tidak kurang dari 7,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15,0 %.

**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:

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

$r_i$  adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji;  $r_s$  adalah respons puncak baku pembanding yang sesuai dari Larutan baku;  $C_s$  adalah kadar baku pembanding BPFI yang sesuai dalam mg per ml Larutan baku dan  $C_u$  adalah kadar siproheptadin hidroklorida dalam mg per ml Larutan uji. Hitung persentase cemaran lain dalam zat terhadap siproheptadin hidroklorida dengan rumus:

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

$r_i$  adalah respons puncak cemaran lain dari Larutan uji;  $r_s$  adalah respons puncak siproheptadin hidroklorida dari Larutan baku;  $C_s$  adalah kadar Siproheptadin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku dan  $C_u$  adalah kadar siproheptadin hidroklorida dalam mg per ml Larutan uji. Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis C Siproheptadin	0,7	0,15
Siproheptadin	1,0	-
Senyawa sejenis A Amitriptilin	2,6	0,15
Senyawa sejenis A Siproheptadin	3,9	0,15
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

**Perubahan**

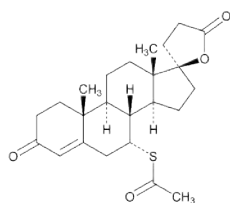
**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 55 ml campuran *etanol P-asam klorida 0,01 N* (10:1). Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N* setara dengan 32,39 mg  $C_{21}H_{21}N.HCl$

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

## SPIRONOLAKTON

### Spironolactone



17-Hidroksi-7 $\alpha$ -merkpto-3-okso-17 $\alpha$ -pregn-4-ena-21-asam karboksilat- $\gamma$ -lakton asetat [52-01-7]  
 $C_{24}H_{32}O_4S$  BM 416,57

Spironolakton mengandung  $C_{24}H_{32}O_4S$  tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Perubahan**

**Pemerian** Serbuk hablur, warna krem muda sampai coklat muda. Berbau lemah seperti merkaptan; stabil di udara.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam benzen dan dalam kloroform; larut dalam etil asetat dan dalam etanol; sukar larut dalam metanol dan dalam minyak lemak.

**Perubahan**

**Baku pembanding** *Spironolakton BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.]

**Perubahan****Identifikasi**

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat yang telah dikeringkan 10  $\mu$ g per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Spironolakton BPFI*; serapan masing-masing dihitung pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml air dan 2 ml *natrium hidroksida P*, campur. Didihkan campuran selama 3 menit, dinginkan, tambahkan 1 ml *asam asetat glasial P* dan 1 ml *timbal(II) asetat LP*: terbentuk endapan warna coklat sampai hitam dari *timbal(II) sulfida*.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

**Perubahan**

**Rotasi jenis** <1081> Antara -41° dan -45°; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *etanol P*.

**Senyawa Merkpto Kocok** 2,0 g zat dengan 30 ml air, saring. Pada 15 ml filtrat tambahkan 3 ml *kanji LP*, titrasi dengan *iodum 0,010 N LV*. Lakukan juga pengukuran blangko sebagai koreksi: diperlukan tidak lebih dari 0,10 ml *iodum 0,010 N*.

**Cemaran umum** <481>

*Larutan baku* Gunakan *kloroform P*.

*Larutan uji* Gunakan *kloroform P*.

*Fase gerak* Gunakan *butilasetat P*.

*Penampak bercak* Gunakan teknik penampak bercak nomor 5.

**Perubahan**

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

*Fase gerak* Campuran *metanol P*-air (3:2).

*Pengencer* Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

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

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 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*. 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 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 puncak utama. Hitung persentase spironolakton,  $C_{24}H_{32}O_4S$ , 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 dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Spironolakton BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; dan  $C_U$  adalah kadar spironolakton dalam mg per ml *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

### Tambahan monografi

#### TABLET SULFADIAZIN

##### Sulfadiazine Tablets

Tablet Sulfadiazin mengandung sulfadiazin,  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ , tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Sulfadiazin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya [*Peringatan Jika terhirup dapat menyebabkan alergi atau gejala asma atau kesulitan bernapas.*]

#### Identifikasi

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

B. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021>. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar 100 mg per ml. Saring larutan dengan penyaring halus. Cuci dengan 5 ml *kloroform P* dan buang filtrat. Triturasi residu dengan 10 ml *amonium hidroksida P* selama 5 menit, tambahkan 10 ml air, dan saring. Hangatkan filtrat sampai tidak lagi membebaskan amonia, biarkan dingin. Tambahkan *asam asetat 6 N* hingga asam: terbentuk endapan sulfadiazin. Kumpulkan endapan di

atas sebuah penyaring, cuci dengan air dingin, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: jarak lebur residu antara 250° dan 254°.

#### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 900 ml *asam klorida 0,1 N*

*Alat tipe 2*: 75 rpm

*Waktu*: 90 menit

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Sulfadiazin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko dan sel setebal 0,1-cm.

*Toleransi* Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), sulfadiazin,  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

*Fase gerak* Buat campuran air-asetonitril *P-asam asetat glasial P* (87:12:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Sulfadiazin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,025 N* hingga kadar lebih kurang 1 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. Larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,025 N* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Kocok selama 30 menit, jika perlu sentrifus.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 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 puncak sulfadiazin tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada 5 kali 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 sulfadiazin,  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ , dalam 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 dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar

*Sulfadiazin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar sulfadiazin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

## TABLET SULFAMETOKSAZOL DAN TRIMETOPRIM

### Tablet Kotrimoksazol

### Sulfamethoxazole and Trimethoprim Tablets

Tablet Sulfametoksazol dan Trimetoprim mengandung Sulfametoksazol,  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$  dan Trimetoprim,  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ , tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Trimetoprim BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Sulfametoksazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu  $105^\circ$  selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya [Peringatan Jika terhirup dapat menyebabkan alergi atau gejala asma atau kesulitan bernapas.]

#### Perubahan

**Identifikasi** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

*Fase gerak* Buat campuran kloroform *P*-isopropil alkohol *P*-dietilamina *P* (6:5:1).

*Penjerap* Campuran silika gel *P*.

*Larutan baku trimetoprim* Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 0,4 mg per ml.

*Larutan baku sulfametoksazol* Timbang saksama sejumlah *Sulfametoksazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 2 mg per ml.

*Larutan uji* Masukkan sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 4 mg trimetoprim ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 8 ml *metanol P*, hangatkan selama beberapa menit di atas tangas uap sambil sering dikocok. Dinginkan, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, sentrifus sebentar.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 5  $\mu$ l *Larutan uji*, *Larutan baku trimetoprim*, *Larutan baku sulfametoksazol* pada lempeng kromatografi, keringkan dengan aliran udara hangat. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara dan amati dibawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga  $R_f$  bercak trimetoprim dan sulfametoksazol yang diperoleh dari *Larutan uji* sama dengan harga  $R_f$  yang diperoleh dari *Larutan baku* yang sesuai.

#### Perubahan

#### Disolusi <1231>

*Media disolusi*: 900 ml asam klorida 0,1 *N*.

*Alat tipe 2*: 75 rpm.

*Waktu*: 60 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah sulfametoksazol ( $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ) dan trimetoprim ( $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ) yang terlarut menggunakan metode seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase masing-masing zat aktif yang terlarut dengan membandingkan respons puncak yang diperoleh dari alikot dengan respons puncak dari komponen yang sesuai yang diperoleh dari larutan baku.

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q)  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$  dan  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ , 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 1400 ml air, 400 ml asetonitril *P* dan 2,0 ml trietilamina *P* dalam labu tentukur 2000-ml. Biarkan hingga suhu ruang dan atur pH hingga  $5,9 \pm 0,1$  menggunakan natrium hidroksida 0,2 *N* atau larutan asam asetat glasial *P* (1 dalam 100). Encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui membran 0,45  $\mu$ m dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI* dan *Sulfametoksazol BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing berturut-turut adalah lebih kurang 0,32 mg per ml dan 0,32 *J* mg per ml. (*J* adalah perbandingan jumlah sulfametoksazol dalam mg terhadap jumlah trimetoprim dalam mg seperti tertera pada etiket).

*Larutan baku* Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* dengan *Fase gerak* hingga kadar trimetoprim dan sulfametoksazol berturut-turut lebih kurang 0,032 mg per ml dan 0,032 *J* mg per ml.

*Larutan uji persediaan* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 160 mg sulfametoksazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 50 ml *metanol P* dan sonikasi selama 5 menit sambil sering dikocok. Biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring.

*Larutan uji* Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar sulfametoksazol lebih kurang 0,16 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 *LI*. 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 sulfametoksazol dan trimetoprim tidak kurang dari 5,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 untuk sulfametoksazol dan trimetoprim; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif trimetoprim dan sulfametoksazol berturut-turut adalah 1,0 dan 1,8.

*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 trimetoprim ( $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ) dan sulfametoksazol ( $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ), dalam 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 trimetoprim atau sulfametoksazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Trimetoprim BPFI atau Sulfametoksazol BPFI dalam mg per ml *Larutan baku* dan  $C_U$  adalah kadar trimetoprim atau sulfametoksazol dalam mg per ml dari *Larutan uji*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

## KAPSUL TETRASIKLIN HIDROKLORIDA Tetracycline Hydrochloride Capsules

Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida mengandung tetrasiklin hidroklorida,  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Perubahan

**Baku pembanding** Tetrasiklin Hidroklorida BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Bersifat hiroskopis. [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.] 4-Epianhidro tetrasiklin Hidroklorida BPFI ( $C_{22}H_{22}N_2O_7 \cdot HCl$  BM 462,88); lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Zat yang dikeringkan bersifat higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

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

### Disolusi<1231>

#### UJI 1

*Media disolusi*: 900 ml air

*Alat tipe 2*: 75 rpm. Pertahankan jarak antara ujung dayung dan dasar wadah disolusi 45 mm ± 5 mm.

*Waktu*: 60 menit; 90 menit untuk kapsul 500 mg.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku Tetrasiklin Hidroklorida BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , dari jumlah yang tertera pada etiket.

### Tambahkan persyaratan

#### UJI 2

*Media disolusi*: 900 ml air, awaudarakan.

*Alat tipe 2*: 75 rpm. Pertahankan jarak antara ujung dayung dan dasar wadah disolusi 45 mm ± 5 mm.

*Waktu*: 30 menit dan 60 menit untuk kapsul 250 mg; 30 menit, 60 menit, dan 90 menit untuk kapsul 500 mg.

*Larutan uji* [Catatan Ganti alikot dengan sejumlah volume sama *Media disolusi* yang telah dipanaskan pada 37,0±0,5 °C] Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji*, kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku Tetrasiklin Hidroklorida BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

*Toleransi* Seperti tertera pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1

Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida 250 mg	
Waktu (menit)	Jumlah zat terlarut tidak kurang dari (Q)
30	60 %
60	85 %

Tabel 2

Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida 500 mg	
Waktu (menit)	Jumlah zat terlarut tidak kurang dari (Q)
30	50 %
60	70 %
90	85 %

**Keseragaman sediaan <911>** Memenuhi syarat.

### Perubahan

**Susut pengeringan <1121>** Tidak lebih dari 4,0%; 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 isi kapsul yang ditimbang saksama.

#### Perubahan

**4-Epianhidrotetrasiklin** Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

*Larutan baku* Timbang saksama 4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 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 utama. Hitung persentase 4-epianhidrotetrasiklin hidroklorida,  $C_{22}H_{22}N_2O_7.HCl$ , dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak 4-epianhidrotetrasiklin hidroklorida yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar 4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar tetrasiklin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*;  $F$  adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

#### Perubahan

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

*Pengencer* Buat campuran dimetilformamida  $P$  - amonium oksalat 0,1 M (27:68).

*Fase gerak* Buat campuran dimetilformamida  $P$  - amonium oksalat 0,1 M – amonium fosfat dibasa 0,2 M (27:68:5). Jika perlu atur pH 7,6-7,7 dengan penambahan amonium hidroksida 3 N atau asam fosfat 3 N. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

*Larutan baku* Timbang saksama, sejumlah Tetrasiklin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg 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 masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer*

hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. [Catatan Jika perlu sonikasi untuk melarutkan isi kapsul].

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah Tetrasiklin Hidroklorida BPFI dan 4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 100 µg per ml dan 25 µg per ml.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm, kolom pelindung 4,6 mm x 3 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 10 µm, dan kolom analitik 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm sampai 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*: waktu retensi relatif 4-epianhidrotetrasiklin dan tetrasiklin berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi,  $R$ , antara puncak 4-epianhidrotetrasiklin dan puncak tetrasiklin tidak kurang dari 1,2. 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 tetrasiklin hidroklorida,  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ , dengan rumus:

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

$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar Tetrasiklin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*;  $C_U$  adalah kadar tetrasiklin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*;  $P$  adalah potensi Tetrasiklin Hidroklorida BPFI dalam µg per mg; dan  $F$  adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

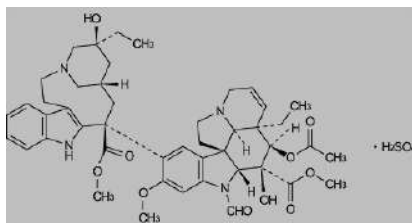
**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

#### Tambahkan persyaratan

**Penandaan** Jika uji disolusi lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

## VINKRISTIN SULFAT

### Vincristine Sulfate



Garam leurokristin sulfat (1:1) [2068-78-2]

$C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$

BM 923,04

#### Perubahan

Vinkristin sulfat mengandung  $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$  tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

[Perhatian Penanganan vinkristin sulfat harus sangat hati-hati karena merupakan zat sitotoksik kuat.]

**Pemerian** Serbuk hablur atau amorf, putih hingga agak kuning; tidak berbau; higroskopik.

**Kelarutan** Mudah larut dalam air; larut dalam metanol; sukar larut dalam etanol.

#### Perubahan

**Baku pembanding** *Vinkristin Sulfat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Setelah ampul dibuka, diamkan selama 30 menit untuk mencapai kelembaban ruang sebelum ditimbang. [Peringatan Dapat menyebabkan kanker dan berbahaya pada sistem reproduksi]. *Vinblastin Sulfat BPFI*; simpan dalam wadah terlindung cahaya dalam lemari pembeku. [Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi.]

#### Perubahan

##### Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dengan kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Vinkristin Sulfat BPFI* atau *Vinkristin Sulfat Untuk Penetapan Kadar BPFI*. Lakukan seperti yang tertera pada *Vinkristin Sulfat BPFI* atau *Vinkristin Sulfat Untuk Penetapan Kadar BPFI*. Jika menggunakan *Vinkristin Sulfat Untuk Penetapan Kadar BPFI*, Larutkan zat dalam campuran metilenklorida *P*-metanol *P* (3:1). Pindahkan beningan ke dalam wadah terbuka dan uapkan pada suhu ruang dengan aliran gas nitrogen *P*.

B. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi Sulfat seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

#### Perubahan

**pH** <1071> Antara 3,5 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 mg per ml.

**Susut pengeringan** Tidak lebih dari 12,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>. [Catatan Pada prosedur ini, lakukan penimbangan dengan cepat dan sesedikit mungkin pemaparan terhadap udara.] Tetapkan persentase zat mudah menguap dengan analisis termogravimetri pada alat yang telah dikalibrasi, menggunakan lebih kurang 10 mg zat yang ditimbang saksama antara suhu ruang dan 200°, kenaikan suhu pemanasan 5° per menit dengan aliran gas nitrogen *P* 40 ml per menit. Dari termogram yang diperoleh tetapkan jumlah susut bobot antara suhu ruang dan suatu titik pada plato sebelum terjadi peruraian (pada suhu lebih kurang 160°).

#### Perubahan

**Cemaran Organik** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 4,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Pelarut A* Buat campuran air-dietilamin *P* (197:3), saring dan awaudarkan, atur hingga pH 7,5 menggunakan asam fosfat *P*.

*Pelarut B* Gunakan metanol *P*.

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

*Larutan uji A* Buat seperti tertera pada *Larutan uji dalam Penetapan kadar*.

*Larutan uji B* Pipet 1 ml *Larutan uji A* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air hingga kadar 0,04 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Gunakan kromatograf cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Penetapan kadar* kecuali Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	38	62
12	38	62
27	8	92
29	38	62
34	38	62

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µl) *Larutan uji A* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left[ \frac{r_{iA}}{(\sum r_{iA} + 30r_{UB})} \right] \times 100$$

$r_{iA}$  adalah respons puncak masing-masing cemaran setelah puncak pelarut dalam *larutan uji A*;  $r_{UB}$  adalah respons puncak vinkristin dalam *larutan uji B*. Hitung persentase total cemaran dengan rumus:

$$\left[ \frac{\sum r_{iA}}{(\sum r_{iA} + 30r_{UB})} \right] \times 100$$

$r_{iA}$  adalah respons puncak masing-masing cemaran setelah puncak pelarut dalam larutan uji A;  $r_{UB}$  adalah respons puncak vinkristin dalam larutan uji B.

#### Perubahan

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

**Larutan A** Buat campuran dietilamin P- air (1:59), atur pH hingga 7,5 dengan penambahan asam fosfat P.

**Fase gerak** Buat campuran metanol P-Larutan A (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

**Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Vinkristin Sulfat BPFI atau Vinkristin Sulfat Untuk Penetapan Kadar BPFI, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

**Larutan uji** Diamkan sejumlah zat selama 30 menit agar sesuai dengan kelembaban ruang. Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,2 mg. Lakukan penetapan susut bobot menurut Vinkristin Sulfat BPFI seperti tertera pada Baku Pembanding.

**Larutan kesesuaian sistem** Timbang saksama sejumlah Vinblastin Sulfat BPFI, larutkan dan encerkan dengan Larutan baku hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

**Sistem kromatografi** Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 297 nm, pra-kolom berisi silika gel berpori, kolom pelindung 2 cm hingga 5 cm berisi bahan pengisi L1 dan kolom analitik 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7. 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 vinkristin sulfat dan vinblastin sulfat tidak kurang dari 4,0. [Catatan Untuk kolom tertentu, resolusi dapat naik dengan bertambahnya proporsi air dalam Fase gerak.] 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  $\mu$ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase vinkristin sulfat,  $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$ , 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 yang diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku;  $C_S$  adalah kadar Vinkristin Sulfat BPFI dalam mg per ml Larutan baku dan  $C_U$  adalah kadar vinskristin dalam mg per ml Larutan uji.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam lemari pembeku.



# LAMPIRAN



## UJI STERILITAS <71>

Prosedur farmakope ini didesain bukan untuk menjamin bahwa satu betas produk adalah steril atau telah disterilkan. Hal ini terutama harus disertai dengan validasi proses sterilisasi atau prosedur proses aseptik.

Pengujian digunakan untuk bahan, sediaan, atau alat sesuai dengan farmakope yang dipersyaratkan harus steril. Hasil yang diterima menunjukkan bahwa tidak ada kontaminasi mikroba ditemukan dalam sampel di bawah kondisi pengujian.

### TINDAKAN PENCEGAHAN TERHADAP KONTAMINASI MIKROBA

Pengujian sterilitas dilaksanakan pada kondisi aseptik. Untuk mencapai kondisi tersebut, lingkungan pengujian harus dibuat sama seperti ketika uji sterilitas dilakukan. Tindakan pencegahan untuk mencegah kontaminasi tidak boleh mempengaruhi mikroba yang ada dalam pengujian. Kondisi pengerjaan, ketika uji dilakukan dimonitor secara berkala dengan melakukan sampling yang sesuai pada area kerja dan kontrol yang sesuai.

### MEDIA DAN SUHU INKUBASI

Media untuk pengujian dapat dibuat seperti tertera di bawah ini atau setara dengan media komersil yang memenuhi syarat *Uji Fertilitas Aerob, Anaerob dan Kapang*.

Media berikut adalah media yang sesuai untuk uji sterilitas. Media Cair Tioglikolat terutama digunakan untuk pertumbuhan bakteri anaerob, termasuk juga untuk mendeteksi bakteri aerob. “*Soybean-Casein Digest Medium*” sesuai untuk pertumbuhan kapang dan bakteri aerob.

#### Media Cair Tioglikolat

<i>L-Sistin P</i>	0,5 g
<i>Natrium klorida P</i>	2,5 g
<i>Dekstrosa monohidrat/anhidrat P</i>	5,5/5,0g
<i>Agar P</i>	0,75 g
<i>Yeast extract (larut dalam air)</i>	5,0 g
<i>Pancreatic digest of casein</i>	15,0 g
<i>Natrium tioglikolat P</i> atau	0,5 g
<i>Asam tioglikolat P</i>	0,3 ml
Larutan <i>natrium resazurin P</i> (1 dalam 1000) dibuat segar	1,0 ml
Air murni	1000 ml

pH setelah sterilisasi  $7,1 \pm 0,2$

Campur dan panaskan hingga larut *L-sistin P*, *natrium klorida P*, *dekstrosa*, *yeast extract* dan *pancreatic digest of casein* dalam air murni. Larutkan *natrium tioglikolat P* atau *asam tioglikolat P* ke dalam larutan dan atur pH hingga setelah

sterilisasi  $7,1 \pm 0,2$  dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Jika diperlukan penyaringan, panaskan kembali larutan tanpa mendidih, dan saring selagi panas melalui kertas saring yang telah dibasahkan. Tambahkan larutan *natrium resazurin P*, campur dan tempatkan media dalam tabung yang sesuai, yang memberikan perbandingan permukaan dengan kedalaman media sedemikian rupa sehingga tidak lebih dari setengah bagian atas media yang mengalami perubahan warna sebagai indikasi masuknya oksigen pada akhir masa inkubasi. Sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi. Jika media disimpan, maka simpan pada suhu antara  $2^\circ$  dan  $25^\circ$  dalam wadah steril tertutup rapat. Jika lebih dari sepertiga bagian atas media terjadi warna merah muda, media dapat diperbaiki kembali dengan pemanasan di atas tangas air atau dalam uap air yang mengalir bebas hingga warna merah muda hilang, dan dinginkan secepatnya, cegah masuknya udara tidak steril ke dalam wadah. Media tidak boleh digunakan lebih lama dari waktu penyimpanan yang telah tervalidasi.

Media Cair Tioglikolat diinkubasi pada suhu  $30^\circ$  -  $35^\circ$ . Untuk sediaan yang mengandung pengawet raksa yang tidak dapat diuji menggunakan metode Penyaringan membran, Media Cair Tioglikolat diinkubasi pada suhu  $20^\circ$ - $25^\circ$  sebagai pengganti “*Soybean Casein Digest Medium*” yang telah tervalidasi yang tertera pada *Uji Fertilitas Anaerob, Aerob dan Kapang*. Media Tioglikolat Alternatif dapat digunakan jika sudah disetujui. Buat campuran menggunakan komposisi sama seperti Media Cair Tioglikolat tetapi tidak menggunakan *agar P* dan larutan *natrium resazurin P*. Sterilkan sama seperti di atas. pH setelah sterilisasi  $7,1 \pm 0,2$ . Panaskan dalam tangas air sebelum digunakan dan inkubasi pada suhu  $30^\circ$ - $35^\circ$  dalam kondisi anaerob.

#### *Soybean-Casein Digest Medium*

<i>Pancreatic digest of casein</i>	17,0 g
<i>Papaic digest of soybean meal</i>	3,0 g
<i>Natrium klorida P</i>	5,0 g
<i>Kalium fosfat dibasa P</i>	2,5 g
<i>Dekstrosa monohidrat/anhidrat P</i>	2,5/2,3 g
Air murni	1000 ml

pH setelah sterilisasi  $7,3 \pm 0,2$

Larutkan semua bahan padat dalam air murni, hangatkan hingga larut. Dinginkan larutan hingga suhu ruang, dan jika perlu atur pH larutan hingga setelah sterilisasi  $7,3 \pm 0,2$  dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Jika perlu saring hingga jernih, bagikan dalam wadah-wadah yang sesuai dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi. Simpan pada suhu antara  $2^\circ$  dan  $25^\circ$  dalam wadah steril dan tertutup baik, kecuali jika segera digunakan. Media tidak boleh digunakan lebih lama dari waktu penyimpanan yang telah tervalidasi.

*Soybean Casein Digest Medium* diinkubasi pada  $22,5 \pm 2,5^\circ$ .

### Media untuk Golongan Penisilin dan Sefalosporin

Jika media uji sterilitas akan digunakan pada metode *Inokulasi langsung ke dalam Media Uji* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas Sediaan*, modifikasi pembuatan media, baik Media Cair Tioglikolat maupun “*Soybean Casein Digest Medium*” sebagai berikut: Masukkan secara aseptik pada setiap wadah media sejumlah  $\beta$ -laktamase untuk menginaktifkan sejumlah antibiotik dalam zat uji. Tetapkan jumlah  $\beta$ -laktamase yang diperlukan untuk menginaktifkan antibiotik menggunakan sediaan  $\beta$ -laktamase yang sebelumnya sudah diuji inaktivasi daya hambat dari penisilin atau sefalosporin. [Catatan Media yang telah mengandung  $\beta$ -laktamase dapat juga digunakan untuk pengujian dengan metode penyaringan membran].

Sebagai alternatif (Lakukan uji di daerah yang benar-benar terpisah dari tempat uji sterilitas), tetapkan jumlah  $\beta$ -laktamase yang diperlukan di dalam media seperti yang tertera pada *Uji kesesuaian metode* menggunakan *Staphylococcus aureus* kurang dari 100 koloni (lihat Tabel 1) sebagai bakteriantang. Amati pertumbuhan mikroba yang khas sebagai konfirmasi bahwa kadar  $\beta$ -laktamase sudah tepat.

**Tabel 1 Galur Mikroba Uji yang sesuai untuk penggunaan Uji Fertilitas dan Uji Kesesuaian Metode**

<b>Bakteri Aerob</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538; CIP 4.83; NCTC 10788; NCIMB 9518; NBRC 13276
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633; CIP 52.62; NCIMB 8054; NBRC 3134
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>1</sup>	ATCC 9027; NCIMB 8626; CIP 82.118; NBRC 13275
<b>Bakteri anaerob</b>	
<i>Clostridium sporogenes</i> <sup>2</sup>	ATCC 19404; CIP 79.3; NCTC 532 atau ATCC 11437; NBRC 14293
<b>Kapang</b>	
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231; IP 48.72; NCPF 3179; NBRC 1594
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ( <i>Aspergillus niger</i> )	ATCC 16404; IP 1431.83; IMI 149007; NBRC 9455

1. Alternatif untuk *Pseudomonas aeruginosa* adalah *Kocuria rhizophila* (*Micrococcus luteus*) ATCC 9341
2. Alternatif untuk *Clostridium sporogenes*, jika diinginkan mikroba yang bukan pembentuk spora adalah *Bacteroides vulgatus* ATCC 8482.

Media yang digunakan sesuai dengan uji di bawah ini. Pengujian dilakukan sebelum atau bersamaan dengan pengujian sediaan.

### Sterilitas

Inkubasi sebagian dari media pada suhu yang sesuai selama 14 hari. Tidak boleh ada pertumbuhan mikroba.

### Uji Fertilitas untuk Bakteri Aerob, Bakteri Anaerob dan Kapang

Lakukan uji fertilitas terhadap tiap lot media siap pakai dan tiap betas dari media yang dibuat menggunakan media kering atau dari bahannya. Galur mikroba yang sesuai dapat dilihat pada Tabel 1.

Inokulasikan sejumlah Media Cair Tioglikolat dengan sejumlah mikroba berikut (tidak lebih dari 100 koloni), menggunakan sejumlah media terpisah untuk setiap spesies mikroba: *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Staphylococcus aureus*. Inokulasikan sejumlah Media Tioglikolat Alternatif dengan sejumlah *Clostridium sporogenes* (tidak lebih dari 100 koloni). Inokulasikan sejumlah “*Soybean Casein Digest Medium*” dengan sejumlah mikroba berikut (tidak lebih dari 100 koloni) menggunakan sejumlah media terpisah untuk setiap spesies mikroba: *Aspergillus brasiliensis*, *Bacillus subtilis* dan *Candida albicans*. Inkubasi tidak lebih dari 3 hari untuk bakteri dan tidak lebih dari 5 hari untuk kapang. Teknik pemeliharaan lot benih kultur (sistem lot benih) untuk mikroba viabel yang diinokulasikan tidak lebih dari 5 pasase yang diturunkan dari lot benih master asli.

Media dapat digunakan jika terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas.

### CAIRAN PENGECER DAN PEMBILAS UNTUK PENYARINGAN MEMBRAN

#### Cairan A

*Cara pembuatan* Larutkan 1 g *peptic digest of animal tissue* dalam air hingga 1 liter, jika perlu saring atau sentrifus hingga jernih, atur pH hingga  $7,1 \pm 0,2$ . Bagikan ke dalam wadah-wadah, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi.

*Cara Pembuatan untuk Golongan Penisilin atau Sefalosporin* Jika perlu tambahkan secara aseptik pada larutan di atas, sejumlah  $\beta$ -laktamase steril yang cukup untuk menginaktifkan aktivitas residu antibiotik pada membran setelah larutan uji disaring (lihat Media untuk Golongan Penisilin dan Sefalosporin).

#### Cairan D

Untuk setiap liter Cairan A tambahkan 1 ml *polisorbat 80 P*, atur pH hingga  $7,1 \pm 0,2$ , bagikan ke dalam wadah-wadah, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi. Gunakan cairan ini untuk

bahan uji yang mengandung lesitin atau minyak, atau untuk alat kesehatan yang beretiket lumen steril.

### Cairan K

Larutkan 5,0 g *peptic digest of animal tissue*; 3,0 g *beef extract* dan 10,0 g *polisorbat 80 P*, dalam air hingga 1 liter. Atur pH hingga setelah sterilisasi pH  $6,9 \pm 0,2$ . Bagikan ke dalam wadah-wadah, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi.

## UJI KESESUAIAN METODE

Lakukan uji seperti tertera pada *Uji Sterilitas Produk* menggunakan metode yang sama, kecuali untuk modifikasi berikut ini:

### Penyaringan Membran

Setelah isi wadah atau isi beberapa wadah yang diuji disaring melalui membran, tambahkan inokulum dari sejumlah kecil mikroba “viable” (tidak lebih dari 100 koloni) ke dalam pembilas steril terakhir yang digunakan untuk membilas penyaring.

### Inokulasi langsung

Setelah isi wadah atau isi beberapa wadah yang diuji (gunakan helaian untuk benang bedah dan alat-alat bedah yang digunakan dokter hewan) dimasukkan ke dalam media, tambahkan sejumlah kecil inokulum mikroba “viable” (tidak lebih dari 100 koloni) ke dalam media.

Pada kedua cara di atas, gunakan mikroba yang sama seperti yang tertera pada *Uji Fertilitas untuk Bakteri Aerob, Bakteri Anaerob dan Kapang*. Lakukan uji fertilitas sebagai kontrol positif.

Inkubasi semua wadah yang berisi media selama tidak lebih dari 5 hari.

Jika setelah masa inkubasi terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas secara visual dibandingkan dengan tabung yang tidak berisi sampel, maka sampel tidak mempunyai sifat antimikroba pada kondisi uji atau aktivitasnya telah dihilangkan dengan sempurna. Uji sterilitas kemudian dapat dilakukan tanpa modifikasi lebih lanjut.

Jika tidak terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas pada tabung yang berisi sampel secara visual, dibandingkan dengan tabung yang tidak berisi sampel, maka sampel mempunyai aktivitas antimikroba yang tidak dapat dihilangkan pada kondisi pengujian. Modifikasi kondisi ini untuk menghilangkan daya aktivitas antimikroba dan ulangi *Uji Kesesuaian Metode*.

*Uji Kesesuaian Metode* dilakukan untuk a) uji sterilitas pada sediaan baru; b) ada perubahan yang dilakukan pada kondisi pengujian. *Uji Kesesuaian Metode* dapat dilakukan secara simultan dengan *Uji Sterilitas Sediaan*.

## UJI STERILITAS SEDIAAN

### Jumlah Bahan yang Diuji

Kecuali dinyatakan lain pada bab ini atau masing-masing monografi, gunakan jumlah wadah seperti tertera pada *Tabel 3*. Jika isi tiap wadah mencukupi (lihat *Tabel 2*) isi wadah dapat dibagi sama banyak dan ditambahkan pada media yang sesuai. [Catatan Lakukan uji sterilitas menggunakan dua atau lebih media yang sesuai]. Jika isi wadah tidak cukup untuk masing-masing media, gunakan jumlah dua kali dari yang tertera pada *Tabel 3*.

**Tabel 2 Jumlah Minimum yang Digunakan untuk Tiap Media**

Isi per wadah	Jumlah minimum yang digunakan (Kecuali dinyatakan lain)
<b>Larutan</b>	
Kurang dari 1 ml	Seluruh isi tiap wadah
1–40 ml	Setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 1 ml
Lebih dari 40 ml, tidak lebih dari 100 ml	20 ml
Lebih dari 100 ml	10% isi wadah, tetapi tidak kurang dari 20 ml
Larutan antibiotik	1 ml
Sediaan larut dalam air lainnya atau dalam isopropil miristat	Gunakan isi tiap wadah yang sebanding dengan tidak kurang dari 200 mg
Sediaan yang tidak larut, krim, dan salep, yang tersuspensi atau teremulsi	Gunakan isi tiap wadah yang sebanding dengan tidak kurang dari 200 mg
<b>Zat padat</b>	
Kurang dari 50 mg	Seluruh isi tiap wadah
50 mg atau lebih, tetapi kurang dari 300 mg	Setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 50 mg
300 mg–5 g	150 mg

Lebih besar dari 5 g	500 mg
Benang bedah dan peralatan bedah lainnya untuk penggunaan dokter hewan	3 potongan untuk helai (panjang tiap potong 30 cm)
Pembalut/kapas/perban (dalam kemasan)	100 mg per kemasan
Benang bedah dan bahan sejenis yang dikemas untuk penggunaan sekali pakai	Seluruh alat
Alat kesehatan lainnya	Seluruh alat, potong kecil kecil atau diuraikan

**Tabel 3 Jumlah Minimum Bahan yang diuji sesuai dengan Jumlah Bahan dalam Bets**

Jumlah wadah dalam Bets*	Jumlah minimum wadah yang diuji tiap media (Kecuali dinyatakan lain**)
<b>Sediaan parenteral</b>	
Tidak lebih dari 100 wadah	10% atau 4 wadah, diambil yang lebih besar
Lebih dari 100, tetapi tidak lebih dari 500 wadah	10 wadah
Lebih dari 500 wadah	2% atau 20 wadah, diambil yang lebih kecil
Untuk sediaan volume besar	2% atau 10 wadah, diambil yang lebih kecil
<b>Zat padat antibiotik</b>	
Produk ruahan dalam kemasan <5 g	20 wadah
Produk ruahan dalam kemasan ≥5 g	6 wadah
Produk ruahan dan campuran	lihat <i>Produk ruahan padat</i>
<b>Sediaan mata dan sediaan lain yang tidak disuntikkan</b>	
Tidak lebih dari 200 wadah	5% atau 2 wadah, diambil yang lebih besar
Lebih dari 200 wadah	10 wadah
Jika sediaan dalam bentuk wadah dosis tunggal, gunakan skema di atas untuk sediaan parenteral	
Benang bedah dan peralatan bedah lainnya untuk penggunaan dokter hewan	2% atau 5 kemasan, diambil yang lebih besar, sampai total maksimum 20 kemasan
Tidak lebih dari 100 bahan	10% atau 4 bahan, diambil yang lebih besar
Lebih dari 100, tetapi tidak lebih dari 500 bahan	10 bahan
Lebih dari 500 bahan	2% atau 20 bahan, diambil yang lebih kecil
<b>Produk ruahan padat</b>	
Sampai 4 wadah	Tiap wadah
Lebih dari 4 wadah, tetapi tidak lebih dari 50 wadah	20% atau 4 wadah, diambil yang lebih besar
Lebih dari 50 wadah	2% atau 10 wadah, diambil yang lebih besar

\*Jika besarnya bets tidak diketahui, gunakan jumlah maksimum

\*\*Jika isi satu wadah cukup untuk diinokulasikan ke dalam dua media, kolom ini menyatakan jumlah wadah yang diperlukan untuk kedua media.

Pengujian terhadap contoh uji dapat dilakukan menggunakan teknik *Penyaringan Membran* atau *Inokulasi Langsung ke dalam Media Uji*. Gunakan juga kontrol negatif yang sesuai. Teknik *Penyaringan Membran* digunakan apabila sifat contoh sesuai, yaitu untuk sediaan yang mengandung air dan dapat disaring, sediaan yang mengandung alkohol atau minyak, dan sediaan yang dapat dicampur dengan atau yang larut dalam pelarut air atau minyak, dengan ketentuan bahwa pelarut tidak mempunyai efek antimikroba pada kondisi pengujian.

#### Penyaringan Membran

Gunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih dari 0,45 µm yang telah terbukti efektif menahan mikroba. Sebagai contoh, penyaring selulosa nitrat digunakan untuk larutan yang mengandung air, minyak dan larutan mengandung alkohol berkadar rendah; dan penyaring selulosa

asetat digunakan untuk larutan mengandung alkohol berkadar tinggi. Penyaring khusus yang sesuai mungkin diperlukan untuk sediaan tertentu (misal: untuk antibiotik).

Teknik pengujian di bawah ini menggunakan membran berdiameter lebih kurang 50 mm. Jika digunakan penyaring dengan diameter yang berbeda, volume larutan pengencer dan pembilas harus disesuaikan. Peralatan penyaring dan membran disterilisasi dengan cara yang sesuai. Peralatan dirancang hingga larutan uji dapat dimasukkan dan disaring pada kondisi aseptik, membran dapat dipindahkan secara aseptik ke dalam media, atau dapat dilakukan inkubasi setelah media dimasukkan ke dalam alat penyaring itu sendiri.

#### Larutan dalam Air

Jika perlu pindahkan sejumlah kecil pengencer steril yang sesuai seperti *Cairan A* ke dalam membran

dan saring. Pengencer dapat mengandung bahan penetral dan/atau bahan inaktivator yang sesuai, misalnya pada kasus antibiotik.

Pindahkan isi wadah atau beberapa wadah yang akan diuji ke dalam satu membran atau beberapa membran, jika perlu diencerkan dengan pengencer steril yang dipilih sesuai volume yang digunakan pada *Uji Kesesuaian Metode*, tetapi jumlah yang digunakan tidak kurang dari yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Saring segera. Jika sediaan mempunyai daya antimikroba, cuci membran tidak kurang dari tiga kali dengan cara menyaring tiap kali dengan sejumlah volume pengencer yang digunakan pada *Uji Kesesuaian Metode*. Setiap pencucian tidak lebih dari 5 kali 100 ml per membran, meskipun jika selama uji kesesuaian metode ditemukan pencucian tersebut tidak dapat menghilangkan daya antimikroba secara sempurna.

Pindahkan seluruh membran utuh ke dalam media atau potong menjadi dua bagian yang sama secara aseptik dan pindahkan masing-masing bagian ke dalam dua media yang sesuai. Gunakan volume yang sama pada tiap media seperti pada *Uji Kesesuaian Metode*. Sebagai pilihan lain, pindahkan media ke dalam membran pada alat penyaring. Inkubasi media selama tidak kurang dari 14 hari.

#### *Zat Padat yang Dapat Larut*

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*, larutkan dalam pelarut yang sesuai, air steril untuk injeksi, natrium klorida steril, atau larutan steril yang sesuai seperti *Cairan A* dan lakukan uji seperti yang tertera pada *Larutan dalam Air* menggunakan penyaring membran yang sesuai untuk pelarut yang telah dipilih.

#### *Minyak dan Larutan Minyak*

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Minyak dan larutan minyak viskositas rendah dapat disaring melalui membran kering tanpa pengenceran. Minyak kental dapat diencerkan dengan pengencer steril seperti *isopropil miristat P* yang tidak mempunyai daya antimikroba pada kondisi pengujian. Biarkan minyak menembus membran dengan gaya beratnya sendiri, kemudian saring dengan menggunakan tekanan atau penghisapan secara bertahap.

Cuci membran tidak kurang dari tiga kali dengan cara menyaring, tiap kali dengan 100 ml larutan steril yang sesuai, seperti *Cairan A* yang mengandung bahan pengemulsi yang sesuai dengan kadar yang sesuai seperti pada *Uji Kesesuaian Metode*, misalnya *polisorbat 80 P* dengan kadar 10 g per liter (*Cairan K*).

Pindahkan membran atau beberapa membran ke dalam media seperti yang tertera pada *Larutan dalam Air*, dan inkubasi pada suhu dan waktu yang sama.

#### *Salep dan Krim*

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Salep dengan basis lemak dan emulsi air dalam minyak dapat diencerkan sampai 1% dalam *isopropil miristat P* seperti metode di atas, jika perlu dengan pemanasan tidak lebih dari 40°. Pada kasus tertentu, mungkin diperlukan pemanasan tidak lebih dari 44°. Saring sesegera mungkin, dan lakukan seperti pada *Minyak dan Larutan minyak*.

#### *Alat Suntik Terisi*

Untuk alat suntik terisi tanpa jarum steril, keluarkan isi dari tiap alat suntik ke dalam satu atau dua tabung penyaring membran yang terpisah atau ke dalam tabung pengumpul yang terpisah untuk dipindahkan lagi.

Jika jarum steril menyatu dengan alat suntik, keluarkan langsung isi tiap alat suntik seperti di atas dan lakukan uji seperti yang tertera pada *Larutan dalam Air*. Uji sterilitas jarum menggunakan prosedur *Inokulasi Langsung* seperti yang tertera pada *Uji Kesesuaian Metode*.

#### *Zat Padat untuk Injeksi Selain Antibiotik*

Konstitusi bahan uji seperti tertera pada etiket dan lakukan pengujian seperti yang tertera pada *Larutan dalam Air* atau *Larutan Minyak*. [Catatan Jika perlu, dapat ditambahkan pengencer berlebih untuk membantu konstitusi dan penyaringan.]

#### *Zat Padat Antibiotik untuk Injeksi*

**Produk ruahan yang dikemas <5g** Dari 20 wadah, pindahkan secara aseptik masing-masing lebih kurang 300 mg zat padat ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 ml, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A*; atau konstitusi masing-masing dari 20 wadah, seperti tertera pada etiket dan pindahkan sejumlah larutan atau suspensi setara dengan 300 mg zat padat ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 ml, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A*. Lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air* atau *Minyak dan Larutan Minyak*.

**Produk ruahan yang dikemas ≥5 g** Dari 6 wadah pindahkan secara aseptik masing-masing lebih kurang 1 g zat padat ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 ml, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A* dan campur; atau konstitusi masing-masing dari 6 wadah seperti tertera pada etiket, pindahkan sejumlah larutan yang setara dengan lebih kurang 1 g zat padat

ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 ml, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A*. Lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air*.

#### *Zat Padat Antibiotik, Ruahan dan Campuran*

Secara aseptik ambil secukupnya zat padat dari sejumlah wadah yang sesuai (lihat *Tabel 2*), campur hingga diperoleh komposit yang setara dengan lebih kurang 6 g zat padat, dan pindahkan ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 ml, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A*. Lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air*.

#### *Sediaan Aerosol Steril*

Untuk sediaan cair dalam bentuk aerosol bertekanan, bekukan wadah dalam campuran *etanol P-es* kering pada suhu minimal  $-20^{\circ}$  selama lebih kurang 1 jam. Jika memungkinkan, biarkan propelan menguap sebelum wadah dibuka secara aseptik, dan pindahkan isinya ke dalam labu pengumpul steril, tambahkan 100 ml *Cairan D* ke dalam labu pengumpul, dan campur perlahan-lahan. Lakukan uji seperti yang tertera pada *Larutan dalam Air* atau *Minyak dan Larutan Minyak*.

#### *Alat Kesehatan dengan Lumen Beretiket Steril*

Secara aseptik alirkan *Cairan D* sejumlah tidak kurang dari 10 kali volume lumen alat yang akan diuji. Kumpulkan cairan ke dalam labu steril yang sesuai, dan lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air* atau *Minyak dan Larutan Minyak*.

Pada kasus alat suntik steril kosong, ambil pengencer steril melalui jarum, jika jarum terpasang pada alat, atau melalui jarum steril yang khusus dipasangkan untuk pengujian ini, dan tekan isi ke dalam labu pengumpul steril. Lakukan uji seperti di atas.

#### **Inokulasi Langsung ke dalam Media**

Pindahkan sejumlah sediaan uji seperti tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3* langsung ke dalam media hingga volume sediaan tidak lebih dari 10% volume media, kecuali dinyatakan lain.

Jika sediaan uji mempunyai aktivitas antimikroba, lakukan uji setelah dinetralisasi dengan bahan penetral yang sesuai atau dengan cara mengencerkan dalam sejumlah media yang cukup. Jika diperlukan penggunaan volume besar dari sediaan, maka lebih baik digunakan media yang lebih pekat dan dilakukan pengenceran bertahap. Jika sesuai, media pekat dapat ditambahkan langsung ke dalam sediaan dalam wadah.

#### *Larutan Minyak*

Gunakan media yang telah ditambahkan bahan pengemulsi yang sesuai dengan kadar seperti yang tertera pada *Uji Kesesuaian Metode*, misalnya *polisorbat 80 P* dengan kadar 10 g per liter.

#### *Salep dan Krim*

Siapkan dengan mengencerkan lebih kurang 1 dalam 10 dengan bahan pengemulsi yang sudah dipilih ke dalam pengencer steril yang sesuai, seperti *Cairan A*. Pindahkan sediaan yang telah diencerkan ke dalam media yang tidak mengandung bahan pengemulsi.

Inkubasi media yang telah diinokulasi selama tidak kurang dari 14 hari. Amati biakan beberapa kali, selama masa inkubasi. Pada saat pengamatan, kocok secara perlahan biakan pada sediaan yang mengandung minyak setiap hari. Jika digunakan *Media Cair Tioglikolat* untuk mendeteksi mikroba anaerob, tidak boleh dikocok atau campur perlahan dengan maksud untuk mempertahankan kondisi anaerob.

#### *Benang Bedah dan Alat Bedah Lain untuk Penggunaan Dokter Hewan*

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Buka kemasan tersegel secara aseptik, dan masukkan tiga bagian helaian pada tiap media, lakukan seperti yang tertera pada *Larutan dalam Air*. Lakukan uji terhadap tiga bagian, panjang masing-masing 30 cm, yang dipotong dari awal, tengah dan ujung helaian. Gunakan seluruh helaian dari kemasan yang baru dibuka.

Pindahkan tiap bagian helaian ke dalam media yang sesuai. Gunakan media yang cukup untuk bahan yang diuji (20-150 ml).

#### *Zat Padat*

Ambil sejumlah sediaan dalam bentuk kering padat (atau yang terlebih dahulu dibuat suspensi dalam pengencer steril dalam kemasan langsung), sesuai dengan jumlah yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Pindahkan bahan yang diperoleh ke dalam 200 ml *Media Cair Tioglikolat*, dan campur. Dengan cara sama, pindahkan sejumlah sama ke dalam 200 ml *Soybean Casein Digest Medium*, dan campur. Lakukan uji seperti di atas.

#### *Kapas Murni, Perban, Pembalut Bedah dan Bahan Sejenisnya*

Dari setiap kemasan kapas, perban gulung, atau pembalut bedah yang besar, ambil secara aseptik dua bagian atau lebih masing-masing 100 sampai 500 mg dari bagian paling dalam. Untuk bahan dengan



kemasan tunggal, ambil secara aseptik seluruh bahan. Rendam bagian dari bahan ke dalam tiap media, dan lakukan uji seperti di atas.

#### *Alat Kesehatan Steril*

Bahan dapat direndam langsung atau diuraikan. Untuk menjamin bahwa lumen juga kontak dengan media, rendam sejumlah unit yang sesuai ke dalam sejumlah volume media yang cukup untuk merendam alat dengan sempurna, dan lakukan uji seperti di atas.

Untuk alat kesehatan yang sangat besar, rendam bagian alat yang kontak langsung dengan pasien ke dalam sejumlah volume media secukupnya yang dapat membasahi seluruh bagian tersebut.

Untuk kateter yang mempunyai lumen dan bagian luarnya harus steril, potong menjadi bagian-bagian sehingga media dapat kontak dengan keseluruhan lumen atau isi lumen dengan media, dan kemudian rendam unit yang utuh.

#### **PENGAMATAN DAN PENAFSIRAN HASIL UJI**

Pada interval waktu tertentu dan akhir periode inkubasi, amati secara visual adanya pertumbuhan mikroba dalam media. Jika bahan uji menimbulkan kekeruhan pada media sehingga tidak dapat ditetapkan secara visual ada atau tidaknya pertumbuhan mikroba, 14 hari sejak mulai inkubasi, pindahkan sejumlah media (tiap tabung tidak kurang dari 1 ml) ke dalam media segar yang sama, kemudian inkubasi bersama-sama tabung awal selama tidak kurang dari 4 hari.

Jika tidak terjadi pertumbuhan mikroba, maka bahan uji memenuhi syarat sterilitas. Jika terbukti terjadi pertumbuhan mikroba, maka bahan uji tidak memenuhi syarat sterilitas, kecuali dapat ditunjukkan bahwa uji tidak absah disebabkan oleh hal yang tidak berhubungan dengan bahan uji. Uji dikatakan tidak absah jika satu atau lebih kondisi di bawah ini dipenuhi:

- Data pemantauan mikrobiologi terhadap fasilitas uji sterilitas menunjukkan ketidaksesuaian.
- Pengkajian prosedur uji yang digunakan selama pengujian menunjukkan ketidaksesuaian.
- Pertumbuhan mikroba ditemukan pada kontrol negatif.
- Setelah dilakukan identifikasi mikroba yang diisolasi dari hasil uji, pertumbuhan mikroba (beberapa mikroba) dapat dianggap berasal dari kesalahan pada bahan uji, atau teknik pengujian yang digunakan pada prosedur uji sterilitas.

Jika pengujian dinyatakan tidak absah, lakukan uji ulang dengan jumlah bahan yang sama dengan uji awal. Jika tidak terbukti terjadi pertumbuhan mikroba pada uji ulang, maka bahan yang diuji memenuhi syarat uji sterilitas. Jika ditemukan pertumbuhan

mikroba pada uji ulang, maka bahan yang diuji tidak memenuhi syarat uji sterilitas.

#### **APLIKASI UJI UNTUK SEDIAAN INJEKSI, SEDIAAN OBAT MATA, DAN SEDIAAN BUKAN INJEKSI YANG HARUS MEMENUHI SYARAT UJI STERILITAS**

Jika menggunakan teknik penyaringan membran, bila memungkinkan gunakan seluruh isi wadah, tetapi tidak kurang dari sejumlah yang tertera pada *Tabel 2*, encerkan jika perlu dengan larutan steril yang sesuai, seperti *Cairan A*, hingga lebih kurang 100 ml.

Jika menggunakan teknik *Inokulasi Langsung* ke dalam media, gunakan sejumlah seperti yang tertera pada *Tabel 2*, kecuali dinyatakan lain. Uji untuk bakteri dan kapang pada uji sterilitas dilakukan terhadap sediaan uji yang sama. Jika volume atau jumlah isi dalam satu wadah tidak cukup untuk pengujian, gunakan isi dari dua atau lebih wadah untuk diinokulasikan ke dalam media berbeda.

#### **JUMLAH MINIMUM SEDIAAN UJI**

Jumlah minimum sediaan yang diuji yang berhubungan dengan ukuran satu betas, tertera pada *Tabel 3*.

## PENETAPAN POTENSI ANTIBIOTIK SECARA MIKROBIOLOGI <131>

### Pendahuluan dan Informasi Umum

Aktivitas (Potensi) antibiotik dapat dilihat dari efek inhibitor terhadap mikroba dengan kondisi yang sesuai. Penurunan aktivitas antimikroba kadang-kadang tidak dapat ditunjukkan dengan metode kimia. Bab ini mencakup cara kerja penetapan antibiotik yang tercantum dalam Farmakope ini, yang menggunakan penetapan secara mikrobiologi sebagai metode analisis standar.

Ada dua metode umum yang digunakan yaitu penetapan cara lempeng-silinder (lempeng) dan turbidimetri (tabung). *Tabel 1* memuat daftar antibiotik yang potensinya dapat ditetapkan secara mikrobiologi dan cara penetapannya.

Tabel 1

Antibiotik	Penetapan
Amfoterisin B	Cara lempeng
Basitrasin	Cara lempeng
Bleomisin	Cara lempeng
Kapreomisin	Cara tabung
Karbenisilin	Cara lempeng
Kloramfenikol	Cara tabung
Klortetrasiklin	Cara tabung
Kloksasilin	Cara lempeng
Kolestemetat	Cara lempeng
Kolistin	Cara lempeng
Dihidrostreptomisin	Cara lempeng
	Cara tabung
Eritromisin	Cara lempeng
Gentamisin	Cara lempeng
Gramisidin	Cara tabung
Nafsilin	Cara lempeng
Natamisin	Cara lempeng
Neomisin	Cara lempeng
	Cara tabung
Novobiosin	Cara lempeng
Nistatin	Cara lempeng
Oksitetrasiklin	Cara tabung
Paromomisin	Cara lempeng
Penisilin G	Cara lempeng
Polimiksin B	Cara lempeng
Sisomisin	Cara lempeng
Tetrasiklin	Cara tabung
Tiostrepton	Cara tabung
Troleandomisin	Cara tabung
Tilosin	Cara tabung
Vankomisin	Cara lempeng

[Catatan Lakukan semua prosedur dengan kondisi yang dirancang untuk mencegah kontaminasi mikroba dari luar. Selama melaksanakan pengujian, lakukan tindakan pengamanan untuk kemungkinan alergi terhadap obat dan mikroba hidup yang digunakan dalam prosedur.]

**Penetapan cara lempeng-silinder** Penetapan cara lempeng berdasarkan pada difusi antibiotik dari dalam silinder yang dipasang tegak lurus pada lapisan agar padat atau lempeng dalam cawan Petri,

sehingga pertumbuhan mikroba spesifik yang diinokulasikan dihambat pada daerah di sekeliling silinder yang berisi larutan antibiotik berupa lingkaran atau “zona”.

**Penetapan cara tabung** Penetapan cara tabung berdasarkan pada hambatan pertumbuhan mikroba dalam larutan serba sama antibiotik, dalam media cair yang dapat menumbuhkan mikroba dengan cepat bila tidak terdapat antibiotik.

**Unit dan baku pembanding** Potensi setiap antibiotik ditunjukkan dengan satuan unit atau µg aktivitas. *Baku Pembanding Farmakope Indonesia (BPFI)* dikalibrasi terhadap baku primer antibiotik yang sesuai. Antibiotik BPFI dibuat dan diedarkan oleh instansi yang berwenang.

Pengeritan µg aktivitas berasal dari sediaan antibiotik yang dipilih sebagai baku pembanding yang dianggap secara keseluruhan terdiri dari bahan kimia tunggal, dan oleh karena itu dinyatakan potensi 1000 µg per mg. Dalam beberapa hal, sebagai hasil pengembangan metode pembuatan dan pemurnian antibiotik tertentu, aktivitas sediaan dapat lebih dari 1000 µg per mg. Karenanya dapat dimengerti bahwa sediaan yang demikian mempunyai aktivitas yang setara dengan jumlah tertentu µg baku pembanding asli. Tetapi pada umumnya µg aktivitas adalah tepat setara secara numerik dengan µg (bobot) sediaan murni. Kesulitan timbul pada beberapa keadaan seperti jika antibiotik terdiri dari bentuk basa bebas dan garamnya, dan µg aktivitas dinyatakan untuk salah satu dari bentuk tersebut; bahan antibiotik terdiri dari sejumlah komponen yang mempunyai sifat kimia yang sangat mirip tetapi mempunyai aktivitas antibiotik yang berbeda; atau potensi dari satu golongan antibiotik dinyatakan dengan baku pembanding yang merupakan salah satu dari anggota antibiotik, tetapi sediaan itu sendiri dapat tidak serba sama (heterogen). Dalam hal ini µg aktivitas/ unit harus dianggap tidak sama dengan µg (bobot) dari bahan antibiotik.

**Peralatan** Semua peralatan harus dicuci bersih sebelum dan sesudah digunakan seperti tertera pada *Pencucian Peralatan Kaca <1331>*. Peralatan gelas untuk menyimpan dan memindahkan mikroba uji, disterilkan dengan pemanasan kering, uap air, radiasi, atau peralatan steril sekali pakai.

**Pengendalian Suhu** Pengendalian termostatik diperlukan dalam beberapa tahap penetapan secara mikrobiologi pada pembiakan mikroba dan penyiapan inokulanya, selama inkubasi pada penetapan secara lempeng dan tabung mengacu persyaratan suhu spesifik seperti tertera pada masing-masing cara penetapan.

**Mikroba uji** Mikroba uji untuk masing-masing antibiotik tertera pada *Tabel 3* untuk penetapan cara

lempeng-silinder dan *Tabel 8* untuk cara tabung. Mikroba uji spesifik ini dengan nomor identitas dari *American Type Culture Collection (ATCC)*.

Untuk menjamin dapat diterima sebagai mikroba uji maka penyimpanan dan pemeliharaan harus benar. Tetapkan kondisi penyimpanan spesifik selama validasi atau verifikasi metode. Musnahkan biakan bila terlihat ada perubahan karakteristik mikroba uji.

**Penyimpanan jangka panjang** Untuk penyimpanan jangka panjang, pemeliharaan mikroba uji dapat disimpan dalam larutan yang sesuai seperti *calf serum* 50%, gliserol 10% -15% dalam *Tryptic Soy Broth*, darah domba bebas fibrin, atau susu skim. Penyimpanan biakan jangka panjang yang terbaik dalam bentuk beku kering; pada suhu -60° atau dibawahnya; suhu dibawah -20° masih dapat diterima.

**Kultur primer** Siapkan kultur primer dengan memindahkan mikroba uji dari vial penyimpanan jangka panjang ke media yang sesuai dan diinkubasi pada suhu yang sesuai. Simpan kultur primer pada suhu 2°-8° dan musnahkan setelah tiga minggu. Satu tabung kultur primer dapat digunakan untuk kultur kerja paling lama tujuh hari.

**Kultur kerja** Siapkan kultur kerja dengan memindahkan kultur primer ke permukaan lempeng media padat untuk memperoleh koloni yang terpisah. Untuk menyiapkan inokula uji, inkubasi kultur kerja pada suhu yang sesuai hingga diperoleh pertumbuhan yang baik. Siapkan kultur kerja segar untuk tiap kali pengujian.

**Pertumbuhan atau kinerja yang tidak spesifik dari mikroba uji** Bila mikroba uji menunjukkan pertumbuhan atau kinerja yang tidak spesifik, gunakan kultur stok atau kultur primer atau kultur kerja baru.

**Rancangan penetapan** Rancangan percobaan yang sesuai adalah hal penting untuk meningkatkan presisi dan memperkecil bias. Pengendalian terhadap parameter inkubasi, distribusi suhu dan waktu merupakan faktor kritis untuk memperkecil bias; hal ini dapat diatasi dengan penyusunan lempeng atau rak seperti diuraikan pada setiap penetapan.

**Penetapan cara lempeng-silinder** Perbandingan dibatasi hanya untuk hubungan pengukuran diameter zona dalam lempeng dengan mengabaikan variasi antar lempeng. Respon tiap lempeng dikoreksi berdasarkan ukuran zona relatif dari baku terhadap rata-rata ukuran zona dari baku pada semua lempeng.

**Penetapan cara tabung** Untuk menghindari bias sistematis, tempatkan tabung replika secara acak pada rak yang terpisah sehingga masing-masing rak terdiri dari satu set perlakuan. Tujuan penyusunan ini adalah untuk meminimalkan pengaruh distribusi suhu pada sampel. Pada penetapan cara tabung, susunan sampel pada rak tabung pengujian, sensitif terhadap perubahan variasi suhu. Pengaruh variasi suhu juga dapat dikurangi dengan memastikan kecukupan aliran udara atau perpindahan panas selama inkubasi. Sedikitnya tiga tabung dari sampel dan dosis baku (satu set lengkap sampel) harus disusun pada satu rak. Perbandingan dibatasi untuk kekeruhan biakan dalam tabung pada satu rak.

**Pertimbangan penetapan potensi** Dengan adanya hambatan diatas, maka direkomendasikan rancangan penetapan menggunakan lima tingkat dosis baku dan satu tingkat dosis sampel untuk masing-masing larutan sampel.

Untuk penetapan cara lempeng, tiap lempeng hanya dua perlakuan, yaitu perlakuan untuk baku (dosis tengah;  $S_3$ ) dan perlakuan salah satu dari empat tingkat dosis baku ( $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_4$ , dan  $S_5$ ) atau sampel ( $U_3$ ). Dosis sampel adalah sebagai dasar perkiraan dosis target. Sampel harus diencerkan untuk menghasilkan nilai dosis terukur yang diperkirakan setara dengan dosis tengah baku ( $S_3$ ). Tujuan pengenceran dosis tengah baku adalah untuk memastikan bahwa hasil sampel terletak dalam kurva baku. Pengujian ini menetapkan potensi relatif  $U_3$  terhadap kurva baku. Sampel ( $U_3$ ) harus mempunyai potensi relatif lebih kurang 100%. Potensi akhir dari sampel diperoleh dengan mengalikan hasil  $U_3$  dengan faktor pengenceran.

Suatu penetapan dipandang sebagai penetapan pendahuluan jika potensi yang dihitung kurang dari 80% atau lebih dari 125% dari yang diperkirakan pada penyiapan larutan uji persediaan. Hal ini menunjukkan bahwa dosis sampel yang diperkirakan pada waktu penyiapan larutan persediaan tidak tepat. Dalam hal ini, tentukan potensi perkiraan yang sesuai dan ulangi penetapan. Selain itu, potensi juga dapat diperoleh dari bagian kurva dimana respon baku dan sampel tidak paralel.

Penetapan potensi secara mikrobiologi dipengaruhi oleh variabel antar-penetapan dan intra-penetapan, sehingga diperlukan dua atau lebih penetapan yang berdiri sendiri untuk perkiraan potensi yang dapat dipercaya dari penetapan sediaan tertentu atau sediaan uji. Penetapan diawali dengan pembuatan terpisah larutan persediaan dan pengenceran baik baku maupun sediaan uji, ulangi penetapan sediaan uji pada hari yang berbeda. Potensi rata-rata harus meliputi semua hasil penetapan berdiri sendiri yang valid. Jumlah penetapan yang diperlukan untuk mencapai hasil potensi perkiraan yang dapat dipercaya tergantung pada variabilitas penetapan dan persyaratan maksimum ketidakpastian pengukuran potensi

perkiraan. Ketidakpastian pengukuran dapat dilihat dari lebarnya rentang kepercayaan seperti tertera pada *Batas Kepercayaan dan Kombinasi Perhitungan Penetapan* dalam *Perhitungan*. Gabungan hasil suatu seri kecil penetapan yang berdiri sendiri dalam sebaran beberapa hari merupakan perkiraan potensi yang lebih dipercaya daripada satu penetapan yang besar dengan jumlah keseluruhan lempeng atau tabung yang sama. Perlu diperhatikan bahwa penetapan tambahan atau variabilitas yang lebih rendah menjadikan produk dapat memenuhi kisaran spesifikasi yang lebih ketat. Pengurangan variabilitas penetapan dapat mencapai batas kepercayaan yang diperlukan dengan jumlah penetapan yang lebih sedikit.

### Metode Lempeng-Silinder

**Pengendalian suhu** Gunakan peralatan yang terkalifikasi dan terkalibrasi untuk memperoleh rentang suhu seperti tertera pada *Tabel 3*.

#### Peralatan

**Lempeng** Cawan Petri kaca atau plastik sekali pakai (berukuran 20x100 mm atau ukuran lain yang sesuai) dengan penutup.

**Silinder** Silinder besi tahan karat atau porselen; diameter luar  $8 \pm 0,1$  mm; diameter dalam  $6 \pm 0,1$  mm; tinggi  $10 \pm 0,1$  mm. [*Catatan Cuci silinder dengan saksama untuk membersihkan semua residu, kadang-kadang diperlukan suatu asam seperti asam nitrat 2 N atau asam kromat seperti yang tertera pada Pencucian Peralatan Kaca <1331>.*]

**Larutan baku** Untuk menyiapkan larutan persediaan, larutkan sejumlah baku pembanding antibiotik yang sesuai seperti tertera pada *Tabel 2*; dan encerkan hingga dosis yang ditentukan. Simpan pada suhu  $2^{\circ}$ - $8^{\circ}$ , dan gunakan dalam waktu yang disarankan. Pada hari penetapan, siapkan 5 atau lebih larutan pengenceran dari larutan persediaan untuk pengujian dengan dosis bertahap, umumnya dengan perbandingan 1:1,25. Gunakan pengencer akhir yang dinyatakan dan urutan dosis dengan dosis tengah seperti tertera pada *Tabel 2*.

**Larutan sampel** Tentukan perkiraan potensi per bobot atau volume sampel. Pada hari penetapan, siapkan larutan persediaan serta encerkan larutan sampel setiap antibiotik dengan pengencer akhir yang sama seperti untuk baku pembanding seperti tertera pada *Tabel 2*. Encerkan larutan persediaan sampel dengan pengencer akhir untuk mendapatkan dosis setara dengan dosis tengah larutan baku ( $S_3$ ).

**Inokula** Suspensikan mikroba uji dari biakan segar agar miring atau biakan lain dalam 3 ml *salin LP* steril. Butiran kaca dapat digunakan untuk memudahkan pembuatan suspensi. Sebarkan

suspensi ke permukaan lapisan dari dua atau lebih lempeng agar atau permukaan media agar dalam botol Roux (menutupi seluruh permukaan) yang berisi 250 ml media seperti tertera pada *Tabel 3*.

Inkubasi selama waktu dan suhu tertentu seperti tertera pada *Tabel 3*, atau hingga pertumbuhan terlihat jelas.

Setelah waktu inkubasi, mikroba uji dipanen dari biakan lempeng agar atau botol Roux dengan lebih kurang 50 ml *salin LP* steril menggunakan batang kaca bengkok steril atau butiran kaca steril, kecuali untuk bleomycin menggunakan *Medium 34* seperti tertera pada *Media dan Larutan*. Suspensi dipipet ke dalam wadah kaca steril, dan disebut suspensi persediaan.

Encerkan sejumlah suspensi persediaan dengan *salin LP* steril, ukur transmitan pada panjang gelombang 580 nm menggunakan spektrofotometer UV-Visibel. Target nilai transmitan lebih kurang 25% pada panjang gelombang 580 nm. Nilai ini digunakan untuk membakukan volume suspensi persediaan yang ditambahkan ke dalam lapisan agar inokula.

Dimulai dengan volume yang tertera pada *Tabel 3*, lakukan verifikasi metode penentuan proporsi dari suspensi persediaan yang ditambahkan ke dalam media inokula yang menghasilkan diameter zona hambatan yang memuaskan, lebih kurang 14-16 mm pada dosis tengah baku ( $S_3$ ). [*Catatan Ukuran zona diluar kisaran 11-19 mm tidak diinginkan, karena dapat menambah variabilitas penetapan.*] Jika transmitan pengenceran di atas 25%, suatu perbandingan digunakan untuk menormalkan penambahan mikroba uji pada lapisan inokula. Faktor normalisasi ditentukan dengan membagi transmitan yang diperoleh dengan 25. Perbandingan ini kemudian dikalikan dengan jumlah inokula yang disarankan untuk memperoleh volume (ml) dari suspensi persediaan yang dibutuhkan untuk ditambahkan kedalam lapisan inokula. Jika diperlukan, sesuaikan jumlah inokula berdasarkan perhitungan harian untuk memperoleh hubungan dosis – respon yang optimum.

Cara lain, selama verifikasi metode tentukan bagian suspensi persediaan yang akan dimasukkan sebagai inokula, dimulai dengan volume seperti yang tertera dalam *Tabel 3*, yang hasilnya memenuhi batas zona hambatan dengan diameter 14-16 mm pada dosis tengah baku ( $S_3$ ), dan memberikan suatu hubungan dosis – respon yang reproduibel. Siapkan inokula dengan menambahkan sejumlah suspensi persediaan ke dalam media agar yang telah dicairkan dan didinginkan hingga suhu  $45^{\circ}$  sampai  $50^{\circ}$ , putar campuran tanpa menimbulkan gelembung hingga diperoleh suspensi homogen.

**Analisis** Siapkan lapisan dasar untuk sejumlah cawan Petri penetapan, gunakan media dan volume seperti tertera pada *Tabel 4*.

Tabel 2

Antibiotik	Larutan persediaan					Enceran uji	
	Pelarut awal	Dosis awal per ml	Pengencer lanjutan	Dosis akhir per ml	Batas waktu penggunaan	Pengencer Akhir	Dosis tengah (S <sub>3</sub> ) <sup>a,b</sup> per ml
Amfoterisin B <sup>c,d</sup>	Dimetil sulfoksida	-	-	1 mg	Hari yang sama	D.10 <sup>e</sup>	1 µg
Basitrasin <sup>f</sup>	Asam klorida 0,01N	-	-	100 U	Hari yang sama	D.1 <sup>e</sup>	1 U
Bleomisin	D.16 <sup>e</sup>	-	-	2 U	14 hari	D.16 <sup>e</sup>	0,04 U
Karbenisilin	D.1 <sup>e</sup>	-	-	1 mg	14 hari	D.1 <sup>e</sup>	20 µg
Kloksasilin	D.1 <sup>e</sup>	-	-	1 mg	7 hari	D.1 <sup>e</sup>	5 µg
Kolistimetat <sup>c</sup>	Air	10 mg	D.6 <sup>e</sup>	1 mg	Hari yang sama	D.6 <sup>e</sup>	1 µg
Kolistin	Air	10 mg	D.6 <sup>e</sup>	1 mg	14 hari	D.6 <sup>e</sup>	1 µg
Dihidrostreptomisin <sup>g</sup>	D.3 <sup>e</sup>	-	-	1 mg	30 hari	D.3 <sup>e</sup>	1 µg
Eritromisin	Metanol	10 mg	D.3 <sup>e</sup>	1 mg	14 hari	D.3 <sup>e</sup>	1 µg
Gentamisin	D.3 <sup>e</sup>	-	-	1 mg	30 hari	D.3 <sup>e</sup>	0,1 µg
Nafsilin	D.1 <sup>e</sup>	-	-	1 mg	2 hari	D.1 <sup>e</sup>	2 µg
Natamisin	Dimetilsulfoksida	-	-	1 mg	Hari yang sama	D.10 <sup>e</sup>	5 µg
Neomisin <sup>g</sup>	D.3 <sup>e</sup>	-	-	1 mg	14 hari	D.3 <sup>e</sup>	1 µg
Novobiosin	Alkohol	10 mg	D.3 <sup>e</sup>	1 mg	5 hari	D.6 <sup>e</sup>	0,5 µg
Nistatin <sup>c,h</sup>	Dimetilformamida	-	-	1000 U	Hari yang sama	D.6 <sup>e</sup>	20 U
Paromomisin	D.3 <sup>e</sup>	-	-	1 mg	21 hari	D.3 <sup>e</sup>	1 µg
Penisilin G	D.1 <sup>e</sup>	-	-	1000 U	4 hari	D.1 <sup>e</sup>	1 U
Polimiksin B <sup>i</sup>	Air	-	D.6 <sup>e</sup>	10.000 U	14 hari	D.6 <sup>e</sup>	10 U
Sisomisin	D.3 <sup>e</sup>	-	-	1 mg	14 hari	D.3 <sup>e</sup>	0,1 µg
Vankomisin	Air	-	-	1 mg	7 hari	D.4 <sup>e</sup>	10 µg

- <sup>a</sup> Dapat diterima untuk menyesuaikan dengan dosis tengah untuk optimasi ukuran zona jika data yang ada tetap dalam rentang linier.
- <sup>b</sup> µg dalam kolom ini menyatakan µg aktivitas.
- <sup>c</sup> Siapkan larutan baku dan larutan uji secara bersamaan.
- <sup>d</sup> Pengenceran larutan persediaan selanjutnya dengan dimetil sulfoksida untuk menghasilkan dosis 12,8; 16; 20; 25; dan 31,2 µg/ml sebelum membuat larutan uji. Larutan uji harus berisi dimetil sulfoksida sejumlah yang sama dengan larutan baku.
- <sup>e</sup> Huruf D menyatakan Dapar seperti tertera pada *Media dan Larutan, Dapar* untuk menjelaskan setiap Dapar dalam tabel ini.
- <sup>f</sup> Setiap larutan baku harus berisi asam klorida sejumlah sama dengan larutan uji.
- <sup>g</sup> Penetapan cara tabung dapat digunakan sebagai prosedur pilihan lain.
- <sup>h</sup> Enceran larutan persediaan lebih lanjut dengan dimetil formamida untuk menghasilkan dosis 256; 320; 400; 500; dan 624 U/ml sebelum membuat larutan uji. Siapkan larutan baku bersamaan dengan larutan uji. Larutan uji harus berisi dimetil formamida sejumlah sama dengan larutan baku. Gunakan peralatan kaca aktinik rendah.
- <sup>i</sup> Siapkan larutan persediaan dengan menambahkan 2 ml air untuk setiap 5 mg baku pembanding.

Tabel 3

Antibiotik	Mikroba uji	Nomor ATCC <sup>a</sup>	Kondisi Inkubasi			Komposisi inokula yang dianjurkan	
			Media <sup>b</sup>	Suhu (°)	Waktu (jam)	Media <sup>b</sup>	Jumlah (ml per 100 ml)
Amfoterisin B	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	9763	19	29-31	48	19	1,0
Basitrasin	<i>Micrococcus luteus</i>	10240	1	32-35	24	1	0,3
Bleomisin	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	607	36	36-37,5	48	35	1,0
Karbenisilin <sup>c</sup>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25619	1	36-37,5	24	10	0,5
Kloksasilin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	1	32-35	24	1	0,1

Kolistimetat	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	4617	1	32-35	24	10	0,1
Kolistin	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	4617	1	32-35	24	10	0,1
Dihidrostreptomisin	<i>Bacillus subtilis</i>	6633	32	32-35	5 hari	5	Sesuai keperluan
Eritromisin	<i>Micrococcus luteus</i>	9341	1	32-35	24	11	1,5
Gentamisin	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228	1	32-35	24	11	0,03
Nafsilin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	1	32-35	24	1	0,3
Neomisin	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228	1	32-35	24	11	0,4
Novobiosin	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228	1	32-35	24	1	4,0
Nistatin	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2601	19	29-31	48	19	1,0
Paromomisin	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228	1	32-35	24	11	2,0
Penisilin G	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	1	32-35	24	1	1,0
Polimiksin B	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	4617	1	32-35	24	10	0,1
Sisomisin	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228	1	32-35	24	11	0,03
Vankomisin	<i>Bacillus subtilis</i>	6633	32	32-35	5 hari	8	Sesuai keperluan

<sup>a</sup> American Type Culture Collection

<sup>b</sup> Seperti tertera pada *Media dan Larutan, Media*

<sup>c</sup> Gunakan 0,5 ml enceran suspensi persediaan 1 : 25 pada setiap 100 ml *Media 10*

**Tabel 4 (lapisan dasar)**

Antibiotik	Media <sup>a</sup>	Volume Target (ml)
Amfoterisin B <sup>b</sup>	-	-
Bleomisin	35	10
Karbenisilin	9	21
Kolistimetat	9	21
Kolistin	9	21
Dihidrostreptomisin	5	21
Eritromisin	11	21
Gentamisin	11	21
Neomisin	11	21
Nistatin <sup>b</sup>	-	-
Paromomisin	11	21
Polimiksin B	9	21
Sisomisin	11	21
Vankomisin	8	10
Lainnya	2	21

<sup>a</sup> Seperti tertera pada *Media dan Larutan, Media*

<sup>b</sup> Tidak digunakan lapisan dasar

[Catatan Lapisan dasar boleh dihangatkan untuk membantu lapisan inokula yang seragam]

**Tabel 5 (lapisan inokula)**

Antibiotik	Media <sup>a</sup>	Volume Target (ml)
Amfoterisin B	Mengacu pada Tabel 3	8
Bleomisin		6
Nistatin		8
Lainnya		4

<sup>a</sup> Seperti tertera pada *Media dan Larutan, Media*

**Tabel 6**

Antibiotik	Suhu Inkubasi (°)
Amfoterisin B	29 - 31
Karbenisilin	36 - 37,5
Kolistimetat	36 - 37,5
Kolistin	36 - 37,5
Dihidrostreptomisin	36 - 37,5
Gentamisin	36 - 37,5
Neomisin	36 - 37,5
Novobiosin	34 - 36
Nistatin	29 - 31
Paromomisin	36 - 37,5
Polimiksin B	36 - 37,5
Sisomisin	36 - 37,5
Vankomisin	36 - 37,5
Lainnya	32 - 35

Biarkan media memadat membentuk lapisan dasar rata dengan ketebalan seragam. Siapkan sejumlah inokula sesuai lapisan inokula pada *Tabel 5* sesuai dengan antibiotik seperti yang tertera pada *Tabel 3* dengan memperhitungkan hasil pada uji pendahuluan. Putar lempeng ke depan-belakang untuk menyebarkan inokula di atas permukaan lapisan dasar, dan kemudian biarkan memadat.

Jatuhkan 6 buah silinder pada permukaan yang telah diinokulasi dari ketinggian 12 mm, menggunakan alat mekanik atau alat lain untuk menjamin penempatannya pada radius 2,8 cm, kemudian tutup cawan untuk mencegah kontaminasi.

Isikan keenam silinder pada tiap lempeng dengan enceran antibiotik dengan tingkat dosis ( $S_1 - S_5$  dan  $U_3$ ) seperti yang tertera dalam bab berikut. Inkubasi lempeng seperti tertera pada *Tabel 6* selama 16-18 jam, kemudian seluruh silinder dikeluarkan dari lempeng. Ukur dan catat diameter antar zona hambatan pertumbuhan mendekati skala terkecil 0,1 mm.

Tingkat dosis baku ( $S_1-S_5$ ) dan tingkat dosis tunggal sampel  $U_3$  yang sesuai dengan  $S_3$  kurva baku seperti tertera pada *Penyiapan Baku* dan *Penyiapan Sampel Uji* akan digunakan untuk penetapan. Untuk memperoleh kurva baku, isi silinder selang-seling pada tiap tiga cawan dengan dosis tengah baku ( $S_3$ ) dan tiap silinder dari sembilan silinder sisanya dengan satu dari empat pengenceran larutan baku. Lakukan hal yang sama untuk tiga pengenceran baku lainnya. Untuk sampel, isi silinder selang-seling pada tiap tiga cawan dengan dosis tengah baku ( $S_3$ ) dan sembilan silinder sisa dengan enceran larutan sampel yang sebanding ( $U_3$ ).

### Metode Tabung

**Pengendalian suhu** Gunakan peralatan yang memenuhi syarat terkualifikasi dan terkalibrasi untuk mendapatkan rentang suhu seperti tertera pada *Tabel 8*. [*Catatan Pengendalian suhu dapat dicapai menggunakan sirkulasi udara atau air. Kapasitas pemanasan dari air lebih besar dan lebih menguntungkan daripada sirkulasi udara.*]

**Spektrofotometer** Pengukuran serapan atau transmittansi dalam pita frekuensi yang sempit, membutuhkan spektrofotometer yang sesuai dan mempunyai sumber cahaya panjang gelombang yang dapat diubah atau dibatasi dengan menggunakan filter 580 nm atau 530 nm. Kemungkinan lain dapat digunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang bervariasi dan diatur pada 580 nm atau 530 nm.

Alat dapat diatur hingga dapat menerima tabung yang digunakan untuk inkubasi (seperti tertera pada *Peralatan* bawah ini) dan menggunakan sel yang dimodifikasi dengan dilengkapi pipa pembuangan untuk memudahkan pertukaran isi dengan cepat, atau lebih disukai sel yang mempunyai saluran untuk pengaliran secara sinambung selama pengukuran.

Atur serapan dengan blangko untuk serapan nol menggunakan media cair yang jernih tanpa inokula yang disiapkan seperti dinyatakan untuk masing-masing antibiotik, termasuk sejumlah yang sama larutan uji dan formaldehida seperti yang terdapat dalam tiap sampel. Baik serapan atau transmittansi dapat diukur ketika menyiapkan inokula.

**Peralatan** Tabung reaksi kaca atau plastik ukuran 16 x 125 mm atau 18 x 150 mm. [*Catatan Gunakan tabung dengan panjang, diameter dan ketebalannya*

*relatif seragam serta permukaannya tidak cacat dan tidak tergores. Tabung yang akan ditempatkan pada spektrofotometer harus yang sesuai, tanpa goresan dan tidak cacat. Bersihkan tabung dari semua residu antibiotik dan sisa larutan pembersih, dan sterilkan sebelum digunakan untuk penetapan berikutnya.]*

**Larutan baku** Untuk menyiapkan larutan persediaan, larutkan sejumlah baku pembanding antibiotik yang sesuai atau seluruh isi satu vial jika diperlukan dalam pelarut seperti tertera pada *Tabel 7*; dan encerkan hingga dosis yang dikehendaki. Simpan pada suhu 2°-8°, dan gunakan dalam waktu yang ditentukan. Pada hari penetapan, siapkan dari larutan persediaan sebanyak lima atau lebih larutan baku, dengan peningkatan dosis berturut-turut, umumnya dalam perbandingan 1:1,25. [*Catatan Untuk penetapan cara tabung, pengenceran larutan persediaan dapat dibuat dalam perbandingan lebih kecil.*] Gunakan pengencer akhir sehingga diperoleh dosis tengah baku ( $S_3$ ) seperti tertera pada *Tabel 7*.

**Larutan sampel** Tentukan perkiraan potensi per bobot atau volume sampel. Pada hari penetapan, siapkan larutan persediaan serta encerkan larutan uji dengan pengencer akhir yang sama seperti untuk baku pembanding (*Tabel 7*). Encerkan larutan persediaan sampel dengan pengencer akhir untuk mendapatkan dosis setara dengan dosis tengah baku dari larutan baku ( $S_3$ ) seperti tertera pada *Tabel 7*.

**Inokula** Suspensikan mikroba uji dari pertumbuhan biakan segar agar miring atau dalam 3 ml *salin LP* steril. Butiran kaca dapat digunakan untuk memudahkan pembuatan suspensi. *Enterococcus hirae* (ATCC 10541) dan *Staphylococcus aureus* (ATCC 9144) dibiakkan dalam media cair tidak pada agar. Sebarkan suspensi ke permukaan lapisan dari dua atau lebih lempeng agar atau ke permukaan media agar dalam botol Roux (menutupi seluruh permukaan) yang berisi 250 ml media seperti tertera pada *Tabel 8*. Inkubasi selama waktu dan suhu tertentu seperti tertera pada *Tabel 8*, atau hingga pertumbuhan terlihat jelas.

Setelah waktu inkubasi, mikroba uji dipanen dari biakan lempeng agar atau botol Roux dengan lebih kurang 50 ml *salin LP* steril menggunakan batang kaca bengkok steril atau butiran kaca steril. Pipet suspensi kedalam wadah kaca steril, dan disebut suspensi persediaan.

Selama verifikasi metode, tentukan sejumlah suspensi persediaan yang akan dimasukkan sebagai inokula, dimulai dengan volume yang disarankan dalam *Tabel 8*. Siapkan juga larutan  $S_3$  tambahan sebagai uji pertumbuhan dan inkubasi pada suhu yang tertera pada *Tabel 11*. Jika perlu, atur jumlah inokula setiap hari untuk memperoleh hubungan dosis-respon optimum dari pertumbuhan mikroba uji dalam penetapan cara tabung. Setelah selesai waktu inkubasi, tabung yang berisi larutan baku

dosis tengah seharusnya mempunyai nilai serapan seperti tertera pada *Tabel 9*. Tentukan lamanya inkubasi dengan mengamati pertumbuhan berdasarkan dosis tengah larutan baku ( $S_3$ ).

**Analisis** Pada hari penetapan siapkan dosis antibiotik seperlunya dengan mengencerkan larutan baku persediaan dan sampel seperti yang ditetapkan pada *Larutan baku* dan *Larutan sampel*. Siapkan lima tingkat dosis larutan baku ( $S_1$ – $S_5$ ) dan satu tingkat dosis larutan uji ( $U_3$ ) masing-masing tiga replikat, dapat sampai 20 sampel, sesuai dengan dosis tengah larutan baku ( $S_3$ ).

Susun tabung dalam rak atau pembawa lain. Sertakan dalam tiap rak 1-2 tabung blangko yang berisi 1 ml pengencer uji tanpa antibiotik seperti tertera pada *Tabel 7*. Tambahkan volume larutan baku dan larutan uji seperti tertera pada *Tabel 10*. Susun satu set lengkap secara acak termasuk blangko dalam satu rak tabung. Tambahkan volume inokula sesuai *Tabel 10* dalam tiap tabung menurut

giliran, dan masukkan rak lengkap ke dalam inkubator atau tangas air dengan suhu yang dipertahankan seperti tertera pada *Tabel 8* dan waktu inkubasi seperti tertera pada *Tabel 11*.

Setelah waktu inkubasi, pertumbuhan mikroba segera dengan menambahkan 0,5 ml formaldehida encer pada setiap tabung kecuali untuk tilosin. Untuk tilosin, panaskan rak dalam tangas air 80-90° selama 2 – 6 menit atau tangas uap selama 5 – 10 menit, dan biarkan pada suhu ruang. Analisis satu rak sekaligus dan ukur serapan atau transmitan pada 530 atau 580 nm.

**Tabel 7**

Antibiotik	Larutan Persediaan					Larutan Uji	
	Pelarut awal	Dosis awal (mg per ml)	Pengencer lanjutan	Dosis akhir persediaan (per ml)	Batas waktu penggunaan	Pengencer akhir	Dosis tengah ( $S_3$ ) <sup>a</sup> per ml
Kapreomisin	Air	-	-	1 mg	7 hari	Air	100µg
Kloramfenikol	Alkohol	10	Air	1 mg	30 hari	Air	2,5µg
Klortetrasiklin	Asam klorida 0,01N	-	-	1 mg	4 hari	Air	0,06µg
Dihidrostreptomisin <sup>b</sup>	Air	-	-	1 mg	30 hari	Air	30µg
Gramisidin	Alkohol	-	-	1 mg	30 hari	Alkohol	0,04µg
Neomisin <sup>b,d</sup>	D.3 <sup>c</sup>	-	-	100 µg	14 hari	D.3 <sup>c</sup>	1,0µg
Oksitetrasiklin	Asam klorida 0,1N	-	-	1 mg	4 hari	Air	0,24µg
Tetrasiklin	Asam klorida 0,1N	-	-	1 mg	1 hari	Air	0,24µg
Tiostrepton	Dimetil sulfoksida	-	-	1 U	Hari yang sama	Dimetil sulfoksida	0,80 U
Troleandomisin	Isopropil alkohol dan air (4 : 1)	-	-	1 mg	Hari yang sama	Air	25µg
Tilosin	Metanol	10	D.16 <sup>c</sup>	1 mg	30 hari	Metanol dan D.3 <sup>c</sup> (1:1)	4µg

<sup>a</sup> µg dalam kolom ini menyatakan µg aktivitas.

<sup>b</sup> Penetapan cara lempeng dapat digunakan sebagai prosedur alternatif.

<sup>c</sup> Huruf D menyatakan Dapar seperti tertera pada *Media dan Larutan, Dapar* untuk menjelaskan setiap Dapar dalam tabel ini.

<sup>d</sup> Encerkan larutan persediaan 100 µg/ml dengan Dapar D.3 untuk memperoleh larutan neomisin dosis setara 25 µg/ml. Pada labu tentukur 50-ml yang terpisah, pipet larutan masing-masing 1,39; 1,67; 2,00; 2,40; dan 2,88ml. Tambahkan pada tiap labu 5,0 ml asam klorida 0,01 N, encerkan dengan Dapar D.3 sampai tanda dan campur hingga diperoleh larutan neomisin dosis 0,69; 0,83; 1,00; 1,20; dan 1,44 µg/ml. Gunakan larutan ini untuk membuat garis respon baku.



Tabel 8

Antibiotik	Mikroba Uji	Nomor A TCC <sup>a</sup>	Kondisi Inkubasi			Komposisi inokula yang dianjurkan	
			Media <sup>b</sup>	Suhu (°)	Waktu (jam)	Media <sup>b</sup>	Jumlah (ml/100ml)
Kapreomisin	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10031	1	36 - 37,5	16 - 24	3	0,05
Kloramfenikol	<i>Escherichia coli</i>	10536	1	32 - 35	24	3	0,7
Klortetrasiklin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	1	32 - 35	24	3	0,1
Dihidrostreptomisin	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10031	1	36 - 37,5	16 - 24	3	0,1
Gramisidin	<i>Enterococcus hirae</i>	10541	3	36 - 37,5	16 - 18	3	1,0
Neomisin	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10031	1	36 - 37,5	16 - 24	39	2
Oksitetrasiklin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	1	32 - 35	24	3	0,1
Tetrasiklin	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	1	32 - 35	24	3	0,1
Tiostrepton	<i>Enterococcus hirae</i>	10541	40	36 - 37,5	18 - 24	41	0,2
Troleandomisin	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10031	1	36 - 37,5	16 - 24	3	0,1
Tilosin	<i>Staphylococcus aureus</i>	9144	3	35 - 39	16 - 18	39	2 - 3

<sup>a</sup> American Type Culture Collection<sup>b</sup> Seperti tertera pada Media dalam Media dan Larutan

Tabel 9

Antibiotik	Serapan tidak kurang dari
Kapreomisin	0,4
Klortetrasiklin	0,35
Gramisidin	0,35
Tetrasiklin	0,35
Lainnya	0,3

Tabel 10

Antibiotik	Volume Larutan Uji (ml)	Volume Inokula (ml)
Gramisidin	0,10	9,0
Tiostrepton	0,10	10,0
Tilosin	0,10	9,0
Lainnya	1,0	9,0

Tabel 11

Antibiotik	Waktu Inkubasi (jam)
Kapreomisin	3 - 4
Kloramfenikol	3 - 4
Sikloserin	3 - 4
Dihidrostreptomisin	3 - 4
Streptomisin	3 - 4
Troleandomisin	3 - 4
Tilosin	3 - 5
Lainnya	4 - 5

### Media dan Larutan

Media yang diperlukan untuk penyiapan inokula mikroba uji dibuat dari bahan-bahan yang tertera di bawah ini. Sedikit modifikasi dari masing-masing bahan, atau media kering yang direkonstitusi, dapat dilakukan dengan syarat media yang dihasilkan mempunyai daya menumbuhkan yang sama atau lebih baik dan memberikan respons kurva baku yang sama.

#### Media

Larutkan bahan-bahan dalam air hingga 1 liter, dan atur pH larutan menggunakan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam klorida 1 N* sehingga sesudah sterilisasi uap air, pH media sesuai dengan yang tertera.

#### Media 1

Pepton P	6,0 g
Digesti pankreatik kasein P	4,0 g
Ekstrak ragi P	3,0 g
Ekstrak daging P	1,5 g
Dekstrosa P	1,0 g
Agar P	15,0 g
Air	1000 ml
pH setelah sterilisasi	6,6 ± 0,1

**Media 2**

<i>Pepton P</i>	6,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	3,0 g
<i>Ekstrak daging P</i>	1,5 g
<i>Agar P</i>	15,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	6,6 ± 0,1

**Media 3**

<i>Pepton P</i>	5,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	1,5 g
<i>Ekstrak daging P</i>	1,5 g
<i>Natrium klorida P</i>	3,5 g
<i>Dekstrosa P</i>	1,0 g
<i>Kalium fosfat dibasa P</i>	3,68 g
<i>Kalium fosfat monobasa P</i>	1,32 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	7,0 ± 0,05

**Media 4**

<i>Pepton P</i>	6,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	3,0 g
<i>Ekstrak daging P</i>	1,5 g
<i>Dekstrosa P</i>	1,0 g
<i>Agar P</i>	15,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	6,6 ± 0,1

**Media 5**

<i>Pepton P</i>	6,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	3,0 g
<i>Ekstrak daging P</i>	1,5 g
<i>Agar P</i>	15,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	7,9 ± 0,1

**Media 8**

<i>Pepton P</i>	6,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	3,0 g
<i>Ekstrak daging P</i>	1,5 g
<i>Agar P</i>	15,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	5,9 ± 0,1

**Media 9**

<i>Digesti pankreatik kasein P</i>	17,0 g
<i>Digesti papaik kedelai P</i>	3,0 g
<i>Natrium klorida P</i>	5,0 g
<i>Kalium fosfat dibasa P</i>	2,5 g
<i>Dekstrosa P</i>	2,5 g
<i>Agar P</i>	20,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	7,2 ± 0,1

**Media 10**

<i>Digesti pankreatik kasein P</i>	17,0 g
<i>Digesti papaik kedelai P</i>	3,0 g
<i>Natrium klorida P</i>	5,0 g
<i>Kalium fosfat dibasa P</i>	2,5 g
<i>Dekstrosa P</i>	2,5 g
<i>Agar P</i>	12,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
<i>Polisorbat 80 P</i> (ditambahkan setelah mendidihkan media untuk melarutkan agar)	10,0 ml
pH setelah sterilisasi	7,2 ± 0,1

**Media 11**

<i>Pepton P</i>	6,0 g
<i>Digesti pankreatik kasein P</i>	4,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	3,0 g
<i>Ekstrak daging P</i>	1,5 g
<i>Dekstrosa P</i>	1,0 g
<i>Agar P</i>	15 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	8,3 ± 0,1

**Media 13**

<i>Pepton P</i>	10,0 g
<i>Dekstrosa P</i>	10,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	5,6 ± 0,1

**Media 19**

<i>Pepton P</i>	9,4 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	4,7 g
<i>Ekstrak daging P</i>	2,4 g
<i>Natrium klorida P</i>	10,0 g
<i>Dekstrosa P</i>	10,0 g
<i>Agar P</i>	23,5 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	6,1 ± 0,1

**Media 32**

<i>Pepton P</i>	6,0 g
<i>Digesti pankreatik kasein P</i>	4,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	3,0 g
<i>Ekstrak daging P</i>	1,5 g
<i>Mangan sulfat P</i>	0,3 g
<i>Dekstrosa P</i>	1,0 g
<i>Agar P</i>	15,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	6,6 ± 0,1

**Media 34**

<i>Gliserol P</i>	10,0 g
<i>Pepton P</i>	10,0 g
<i>Ekstrak daging P</i>	10,0 g
<i>Natrium klorida P</i>	3,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	7,0 ± 0,1

**Media 35**

<i>Gliserol P</i>	10,0 g
<i>Pepton P</i>	10,0 g
<i>Ekstrak daging P</i>	10,0 g
<i>Natrium klorida P</i>	3,0 g
<i>Agar P</i>	17,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	7,0 ± 0,1

**Media 36**

<i>Digesti pankreatik kasein P</i>	15,0 g
<i>Digesti papaik kedelai P</i>	5,0 g
<i>Natrium klorida P</i>	5,0 g
<i>Agar P</i>	15,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	7,3 ± 0,1

**Media 39**

<i>Pepton P</i>	5,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	1,5 g
<i>Ekstrak daging P</i>	1,5 g
<i>Natrium klorida P</i>	3,5 g
<i>Dekstrosa P</i>	1,0 g
<i>Kalium fosfat dibasa P</i>	3,68 g
<i>Kalium fosfat monobasa P</i>	1,32 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	7,9 ± 0,1

**Media 40**

<i>Ekstrak ragi P</i>	20,0 g
<i>Polipepton P</i>	5,0 g
<i>Dekstrosa P</i>	10,0 g
<i>Kalium fosfat monobasa P</i>	2,0 g
<i>Polisorbat 80 P</i>	0,1 g
<i>Agar P</i>	10,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	6,7 ± 0,2

**Media 41**

<i>Digesti pankreatik kasein P</i>	9,0 g
<i>Dekstrosa P</i>	20,0 g
<i>Ekstrak ragi P</i>	5,0 g
<i>Natrium sitrat P</i>	10,0 g
<i>Kalium fosfat monobasa P</i>	1,0 g
<i>Kalium fosfat dibasa P</i>	1,0 g
<i>Air</i>	1000 ml
pH setelah sterilisasi	6,8 ± 0,1

**Larutan**

**Dapar:** Siapkan seperti tertera pada *Tabel 12*, atau dengan cara lain yang sesuai. Dapar disterilkan setelah pembuatan dan pH yang tertera pada masing-masing adalah pH setelah sterilisasi.

**Larutan lain** Seperti tertera pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan*.

**Air** Gunakan *Air Murni*.

**Salin** Gunakan *salin LP*.

**Formaldehida encer** *Formaldehida P* dan air 1:3.

**Perhitungan**

**Pendahuluan:** Potensi antibiotik dihitung dengan menginterpolasikan dari suatu kurva baku dengan menggunakan metode garis lurus yang telah di transformasi menjadi bentuk log, dengan prosedur penyesuaian kuadrat terkecil [*Catatan Untuk perhitungan secara rinci tertera pada penjelasan di bawah*]. Analisis harus mempertimbangkan tiga konsep dasar dalam menginterpretasi hasil potensi antibiotik yaitu:

1. Hubungan antara respon-dosis hayati biasanya tidak linier. Metode potensi antibiotik memperbolehkan penyesuaian data menjadi bentuk garis lurus dengan mengevaluasi nilai dosis dalam rentang yang sempit ( $\ln$  atau  $\log_{10}$ ) sehingga hasilnya mendekati linier. Hasil penetapan potensi dapat dianggap absah hanya jika perhitungan potensi antara 80–125% dari perkiraan dalam penyiapan larutan sampel persediaan. Ketika nilai potensi setelah dihitung berada di luar 80–125%, hasil untuk sampel akan berada di luar rentang dosis dari linieritas yang telah ditetapkan maka perlu disesuaikan kembali perkiraan potensi dari sampel tersebut dan penetapan diulang untuk memperoleh hasil yang absah.
2. Cara paling efektif untuk mengurangi variasi nilai yang dilaporkan (rata-rata geometrik dari potensi dan replikasi) melalui prosedur penetapan yang dilakukan secara independen. Gabungan hasil suatu seri penetapan yang lebih kecil dan independen yang dilakukan dalam beberapa hari menghasilkan perkiraan potensi yang lebih dipercaya daripada satu penetapan yang lebih besar, dengan jumlah lempeng atau tabung yang sama. Diperlukan tiga atau lebih penetapan independen untuk menentukan potensi antibiotik.
3. Jumlah penetapan yang diperlukan untuk memperoleh perkiraan potensi antibiotik yang dapat dipercaya ditentukan oleh rentang persyaratan yang ditetapkan dan variasi

penetapan. Perhitungan batas kepercayaan berikut ini ditetapkan dari beberapa perkiraan log potensi dengan presisi kurang lebih setara. Jika nilai yang dihitung untuk rentang kepercayaan,  $W$ , terlalu lebar, maka tidak dapat diputuskan apakah potensi memenuhi syarat atau tidak.

Laboratorium harus mempunyai prosedur operasional baku dalam melakukan uji pendahuluan untuk menetapkan nilai keberterimaan maksimum terhadap lebar rentang kepercayaan. Nilai maksimum ini sebaiknya ditetapkan selama melakukan pengembangan dan dikonfirmasi pada saat validasi atau verifikasi. Jika penghitungan lebar interval kepercayaan melebihi batas maksimum ini maka analisis harus melakukan tambahan penetapan potensi secara independen agar memenuhi batas persyaratan. Perlu diperhatikan bahwa keputusan melakukan penetapan tambahan tidak tergantung pada perkiraan potensi tetapi hanya pada ketidakpastian yang diperkirakan sebagaimana ditetapkan dalam lebar rentang kepercayaan. Variasi penetapan berpengaruh lebih besar pada penghitungan batas kepercayaan daripada jumlah penetapan potensi independen. Oleh karena itu, analisis harus mempertimbangkan terlebih dahulu untuk sedapat mungkin mengurangi variasi sebelum melakukan penetapan potensi.

Bab berikut ini menjelaskan tentang penghitungan untuk menetapkan potensi antibiotik sekaligus penghitungan batas kepercayaan. Metode penghitungan kesalahan baku (*standard error*) dapat digunakan untuk memperkirakan variasi penetapan. Jika digunakan logaritma, maka log berapapun dapat diterima. Pada *Lampiran 1* tertera rumus untuk penerapan penghitungan secara manual, jika dosis dalam skala log yang sama. Metode statistik alternatif (misal Ms. Excel, SPSS, dan lain-lain) dapat digunakan jika sudah tervalidasi.

**Penetapan cara lempeng-silinder** Bab ini menjelaskan analisis data sampel dan penetapan potensi dari data sampel yang tidak diketahui dengan menggunakan *Penetapan cara lempeng*.

**Data sampel Tabel 13** menggambarkan data dari satu penetapan yang akan digunakan sebagai contoh pada Bab ini. Untuk setiap 12 lempeng, zona 1, 3, dan 5 adalah dosis pembanding dan tiga zona lainnya merupakan salah satu dosis dari empat dosis lainnya. Kolom lain yang diperlukan untuk penghitungan seperti dijelaskan berikut ini.

**Langkah 1** Lakukan penghitungan awal dan periksa kesesuaian variasi. Untuk setiap tiga lempeng, rata-ratakan sembilan nilai pembanding dan sembilan nilai baku.

**Contoh** (lihat *Tabel 13*)

$$15,867 = \bar{X} (16,1; 15,6; \dots; 15,8)$$

$$14,167 = \bar{X} (14,6; 14,1; \dots; 14,1)$$

Untuk setiap tiga lempeng, tetapkan simpangan baku dari sembilan nilai pembanding dan simpangan baku dari sembilan nilai baku. Untuk setiap simpangan baku, tetapkan simpangan baku relatifnya.

**Contoh** (lihat *Tabel 13*)

$$0,200 = \sigma (16,1; \dots; 15,8)$$

$$1,3\% = (0,200/15,867) \times 100$$

$$0,324 = \sigma (14,6; \dots; 14,1)$$

$$2,3\% = (0,324/14,167) \times 100$$

Untuk kriteria kesesuaian variasi, setiap laboratorium harus menetapkan nilai keberterimaan maksimum untuk simpangan baku relatif. Jika ada dari 8 simpangan baku relatif (4 untuk pembanding dan 4 untuk baku) melebihi nilai maksimum yang telah ditetapkan, maka data penetapan yang tidak sesuai harus dibuang. [*Catatan Batas yang dianjurkan untuk simpangan baku relatif adalah tidak lebih dari 10%.*]

**Langkah 2** Lakukan koreksi variasi *lempeng ke lempeng*. Koreksi ini diterapkan untuk merubah hasil pengukuran rerata zona dari tiap dosis ke nilai yang hanya bisa jika hasil pengukuran rerata dosis pembanding dari 3 lempeng sama seperti nilai angka koreksi yang dihitung dengan rumus:

$$X_C = X_S - (X_R - P)$$

$X_C$  = rerata baku terkoreksi

$X_S$  = rerata baku sebelum koreksi

$X_R$  = rerata pembanding

$P$  = angka koreksi

**Contoh** Untuk set 3 lempeng pertama pada *Tabel 13 (S<sub>1</sub>)* dengan koreksi:

$$\begin{aligned} 14,022 &= 14,167 - (15,867 - 15,722) \\ &= 14,167 - 0,145 \end{aligned}$$

**Langkah 3** Penentuan garis kurva baku

Buatlah garis kurva baku dengan menempatkan titik-titik hasil koreksi pengukuran zona terhadap nilai log dosis baku. Hitung persamaan garis kurva baku dengan menerapkan garis regresi linear (*unweighted linear regression*), menggunakan perangkat lunak (misal Ms excel, SPSS, dan lain-

lain) yang sesuai atau penghitungan manual pada *Lampiran 1*. [Catatan Gunakan log natural atau log 10 untuk menggambar kurva baku dan tentukan persamaan regresinya, keduanya memberikan hasil yang sama.] Tiap laboratorium harus menentukan

nilai minimum koefisien determinasi ( $\%R^2$ ) untuk regresi yang dapat diterima. Regresi dapat diterima hanya jika perolehan  $\%R^2$  melebihi nilai yang ditentukan. [Catatan Batas minimum koefisien determinasi disarankan tidak kurang dari 95%.]

**Tabel 12 Dapar**

Dapar	Kadar kalium fosfat dibasa P (g/liter)	Kadar kalium fosfat monobasa P (g/liter)	Volume kalium hidroksida 10N (ml)	pH setelah sterilisasi <sup>a</sup>
Dapar D.1 (1%, pH 6,0)	2	8	-	6,0 ± 0,05
Dapar D.3 (0,1M, pH 8,0)	16,73	0,523	-	8,0 ± 0,1
Dapar D.4 (0,1M, pH 4,5)	-	13,61	-	4,5 ± 0,05
Dapar D.6 (10%, pH 6,0)	20	80	-	6,0 ± 0,05
Dapar D.10 (0,2M, pH 10,5)	35	-	2	10,5 ± 0,1
Dapar D.16 (0,1M, pH 7,0)	13,6	4	-	7,0 ± 0,2

<sup>a</sup> Atur pH dengan penambahan asam fosfat 18 N atau kalium hidroksida 10 N

Tabel 13 Data Sampel (Pencetakan Cara Lempeng)

Baku	Dosis (U/ml)	Replika Lempeng	Pembanding (S <sub>3</sub> )						Baku						Rerata zona ter-koreksi
			Zona 1 (mm)	Zona 3 (mm)	Zona 5 (mm)	Rata-rata (mm)	SB <sup>b</sup>	% SBR <sup>c</sup>	Zona 2 (mm)	Zona 4 (mm)	Zona 6 (mm)	Rata-rata (mm)	SB <sup>b</sup>	% SBR <sup>c</sup>	
S <sub>1</sub>	3,20	1	16.1	15.6	15.8	15,867	0,200	1,3	14.6	14.1	13.5	14,167	0,324	2,3	14,022
		2	16.0	15.9	16.2				14.5	14.1	14.4				
		3	15.7	15.7	15.8				14.0	14.2	14.1				
S <sub>2</sub>	4,00	1	15.8	15.6	15.5	15,567	0,158	1,0	14.7	15.1	14.8	14,833	0,265	1,8	14,989
		2	15.7	15.5	15.6				14.7	14.9	15.2				
		3	15.7	15.4	15.3				14.8	15.0	14.3				
S <sub>4</sub>	6,25	1	15.6	15.8	16.0	15,789	0,169	1,1	16.6	16.8	16.3	16,578	0,233	1,4	16,511
		2	15.8	15.6	15.7				16.6	16.5	16.2				
		3	16.1	15.7	15.8				16.9	16.5	16.8				
S <sub>5</sub>	7,8125	1	15.6	15.6	15.5	15,667	0,141	0,9	17.3	17.0	17.0	17,167	0,224	1,3	17,222
		2	15.6	15.7	15.5				17.3	17.4	17.2				
		3	15.9	15.8	15.8				17.3	17.3	16.7				
			15,722 <sup>a</sup>												
U <sub>3</sub>	Tidak diketahui	1	15.7	15.8	15.7	15,678	0,179	1,1	15.3	15.8	15.7	15,478	0,307	2,0	15,522
		2	15.9	15.7	15.7				15.8	15.8	15.5				
		3	15.5	15.8	15.3				15.2	15.1	15.1				

<sup>a</sup> Merupakan nilai dari seluruh rerata pembanding, mengacu pada “angka koreksi”<sup>b</sup> Simpangan Baku<sup>c</sup> Simpangan Baku Relatif

**Contoh Tabel 14.** Ringkasan bagian Tabel 13 diperlukan untuk perhitungan.

**Tabel 14**

Baku	Zona terkoreksi (mm)	Dosis (U/ml)
S <sub>1</sub>	14,022	3,2
S <sub>2</sub>	14,989	4,0
Pembanding; S <sub>3</sub>	15,722	5
S <sub>4</sub>	16,511	6,25
S <sub>5</sub>	17,222	7,8125

#### Hasil regresi linier Garis kurva baku

$$\text{Zona terkoreksi} = 9,978 + [3,551 \times (\text{LnDosis})]$$

$$\%R^2 = 99,7$$

**Penentuan potensi sampel** Untuk menghitung potensi sampel yang tidak diketahui, rata-ratakan ukuran zona baku dan zona sampel pada tiga lempeng yang digunakan. Lakukan koreksi variasi lempeng ke lempeng menggunakan angka koreksi seperti tersebut di atas untuk memperoleh koreksi rata-rata sampel yang tidak diketahui,  $\bar{U}$ . [Catatan Penghitungan angka koreksi pilihan yang dapat diterima adalah menggunakan nilai koreksi garis regresi perkiraan berhubungan dengan log dosis S<sub>3</sub>.] Gunakan pengukuran rerata zona terkoreksi pada persamaan garis kurva baku untuk menentukan log dosis sampel  $L_U$  dengan rumus:

$$L_U = (\bar{U} - \alpha) / \beta$$

$\alpha$  = intersep garis regresi  
 $\beta$  = kemiringan garis regresi

Untuk memperoleh potensi sampel yang tidak diketahui ambil antilog  $L_U$  dan kalikan dengan faktor pengenceran yang digunakan. Nilai ini juga dapat dinyatakan dalam persentase nilai dosis baku.

#### Contoh

Zona sampel terkoreksi pada Tabel 13 = 15,522

Log natural dosis sampel:

$$L_U = (15,522 - 9,978) / 3,551 = 1,561$$

Dosis sampel:

$$C_U = e^{1,561} = 4,765$$

Persentase dosis pembanding:

$$\text{Hasil} = (4,765 / 5,000) \times 100 = 95,3\%$$

**Penetapan cara tabung** Bab ini menjelaskan analisis data sampel dan penentuan potensi yang tidak diketahui dengan penetapan cara tabung. Metode ini menganggap bahwa tabung terbagi secara acak dalam blok pemanas atau alat pengendali suhu lain. Jika alat tidak dapat menghasilkan suhu seragam, maka lebih baik dengan rancangan acak blok. Dalam rancangan ini rak tabung dibagi menjadi area-area dengan suhu relatif seragam, setidaknya satu tabung dari tiap dosis baku maupun sampel ditempatkan dalam tiap area tersebut. Analisis data untuk rancangan acak blok berbeda dari yang berikut ini.

**Tabel 15 Data Sampel (Penetapan Cara Tabung)**

Baku	Dosis (µg/ml)	Replikat	Serapan	Rerata Serapan	Simpangan Baku
S <sub>1</sub>	64	1	0.8545	0,8487	0,0062
		2	0.8422		
		3	0.8495		
S <sub>2</sub>	80	1	0.8142	0,8269	0,0125
		2	0.8273		
		3	0.8392		
S <sub>3</sub>	100	1	0.6284	0,6931	0,0640
		2	0.6947		
		3	0.7563		
S <sub>4</sub>	125	1	0.6933	0,6827	0,0119
		2	0.6850		
		3	0.6699		
S <sub>5</sub>	156	1	0.5299	0,5465	0,0272
		2	0.5779		
		3	0.5316		
U <sub>3</sub>	Tidak diketahui	1	0.7130	0,7430	0,0460
		2	0.7960		
		3	0.7201		

**Data sampel** *Tabel 15* adalah data satu penetapan yang dijadikan contoh untuk bab ini. Kolom lain diperlukan untuk perhitungan seperti tertera di bawah.

**Langkah 1** Lakukan penghitungan awal dan periksa kesesuaian variasi. Rata-ratakan tiga nilai serapan tiap dosis termasuk sampel.

**Contoh** Lihat  $S_i$  dalam *Tabel 15*

$$0,8487 = \bar{X} (0,8545; 0,8422; 0,8495)$$

Untuk tiap dosis, tentukan simpangan baku dari ketiga data serapannya dan simpangan baku gabungan untuk seluruh dosis.

**Contoh:** Lihat  $S_i$  dalam *Tabel 15*.

$$0,0062 = SB(0,8545; 0,8422; 0,8495)$$

Nilai kombinasi dihitung dengan mengambil akar kuadrat nilai rerata dari lima variasi :

$$0,0325 = \{[(0,0062)^2 + (0,0125)^2 + (0,0640)^2 + (0,0119)^2 + (0,0272)^2] / 5\}^{1/2}$$

Untuk kriteria kesesuaian variasi, setiap laboratorium harus menentukan nilai maksimum simpangan baku gabungan yang dapat diterima. Jika nilai simpangan baku gabungan melebihi ketentuan nilai maksimum yang telah ditetapkan maka data penetapan tidak sesuai dan harus dibuang. *[Catatan Batas nilai maksimum simpangan baku gabungan disarankan tidak lebih 10% dari rerata nilai serapan kelima dosis.]* Jika jumlah replikat tiap dosis sedikitnya lima, maka simpangan baku relatif dapat dihitung untuk tiap dosis setelah memeriksa pencilaan dan membandingkan terhadap nilai maksimum simpangan baku relatif yang dapat diterima. *[Catatan Batas simpangan baku relatif disarankan tidak lebih dari 10%.]*

**Langkah 2** Penentuan garis kurva baku.

Buat garis kurva baku dengan menempatkan titik-titik rerata nilai serapan terhadap nilai log dosis baku. Hitung persamaan garis kurva baku dengan menerapkan garis regresi linear (*unweighted linear regression*), menggunakan perangkat lunak (misal MS Excel, SPSS, dan lain-lain) yang sesuai atau penghitungan manual pada *Lampiran 1*. *[Catatan Gunakan log natural atau log 10 untuk menggambar kurva baku dan tentukan persamaan regresinya, keduanya memberikan hasil yang sama.]* Tiap laboratorium harus menentukan nilai minimum koefisien determinasi ( $\%R^2$ ) untuk regresi yang dapat diterima. Regresi dapat diterima hanya jika perolehan  $\%R^2$  melebihi nilai yang ditentukan. *[Catatan Batas minimum koefisien determinasi disarankan tidak kurang dari 90%.]*

**Contoh** *Tabel 16*. Ringkasan bagian *Tabel 15* diperlukan untuk perhitungan.

**Tabel 16**

Baku	Rerata Serapan	Dosis ( $\mu\text{g/ml}$ )
$S_1$	0,8487	64
$S_2$	0,8269	80
$S_3$	0,6931	100
$S_4$	0,6827	125
$S_5$	0,5465	156

**Hasil regresi linier**  
**Garis kurva baku**

$$\text{Serapan} = 2,2665 - [0,7735 \times \log_{10}(\text{dosis})]$$

$$\%R^2 = 93,0 \%$$

**Penentuan potensi sampel** Untuk menghitung potensi sampel yang tidak diketahui, rata-ratakan tiga nilai serapan, untuk memperoleh rata-rata nilai tidak diketahui,  $\bar{U}$ . Gunakan pengukuran rata-rata ini pada persamaan garis kurva baku untuk menentukan log dosis sampel  $L_U$  dengan rumus:

$$L_U = (\bar{U} - \alpha) / \beta$$

$\alpha$  = intersep garis regresi

$\beta$  = kemiringan garis regresi

Untuk memperoleh potensi sampel ambil antilog  $L_U$  dan kalikan dengan tiap faktor pengenceran yang digunakan. Nilai ini juga dapat dinyatakan dalam persentase nilai dosis pembanding.

**Contoh** Rerata nilai serapan sampel pada *Tabel 15* = 0,7430

$$\log_{10} C_U = (0,7430 - 2,2665) / (-0,7735)$$

$$= 1,9696$$

$$C_U = 10^{1,9696} = 93,2$$

$$\text{Persentase dosis pembanding} = (93,2/100,0) \times 100$$

$$= 93,2\%$$

$C_U$ : dosis sampel

**Batas kepercayaan dan kombinasi penghitungan penetapan** Oleh karena adanya variasi antar pengujian maka diperlukan tiga atau lebih penentuan secara independen untuk memperoleh perkiraan potensi sampel yang dapat dipercaya. Untuk setiap penentuan independen mulai dengan persiapan secara terpisah *Larutan persediaan* dan *Larutan uji* baik baku maupun sampel, dan ulangi penetapan sampel uji pada hari yang berbeda. Lakukan sedikitnya tiga penetapan potensi tidak diketahui, gunakan metode pada



*Lampiran 2* untuk memeriksa setiap nilai pencilan. Penentuan ini harus dilakukan dalam skala log.

Untuk memperoleh perkiraan gabungan potensi tidak diketahui, hitung rata-rata  $M$ , dan simpangan baku log potensi yang dapat diterima. [Catatan Gunakan log natural atau log 10.]

Tentukan batas kepercayaan log potensi sebagai berikut:

$$\text{antilog } [M - t(0,05; N-1) \times SB/\sqrt{N}], \text{ antilog } [M + t(0,05; N-1) \times SB/\sqrt{N}]$$

$M$  = rerata

$SB$  = simpangan baku

$N$  = jumlah uji

$t(0,05; N-1)$  = dua sisi 5% dari sebaran  $t$  - Student dengan derajat bebas  $N-1$  (2,5% sisi kiri dan 2,5% sisi kanan)

[Catatan Nilai  $t$  terdapat dalam buku statistik dan perangkat lunak statistik.]

$$W = \text{antilog } \{[t(0,05; N-1) \times SB/\sqrt{N}]\}$$

$W$  = setengah rentang kepercayaan

Bandingkan setengah rentang kepercayaan terhadap nilai maksimum penentuan yang dapat diterima. Jika nilai setengah ini lebih besar daripada batas keberterimaan, lanjutkan penetapan tambahan.

**Contoh** Seandainya sampel ditetapkan empat kali dengan hasil potensi dalam skala log natural 1,561; 1,444; 1,517 dan 1,535, maka:

$$N = 4$$

$$M = \bar{X}(1,561; 1,444; 1,517; 1,535) = 1,514$$

$$SB = \sigma(1,561; 1,444; 1,517; 1,535) = 0,050$$

$$t = 3,182 \text{ (lihat tabel } t \text{ pada } 0,025; \text{ derajat bebas } 4-1)$$

Rentang kepercayaan dalam skala log adalah

$$1,514 \pm (3,182 \times 0,050/\sqrt{4}) = (1,434 \text{ dan } 1,594)$$

Antilog potensi diperkirakan adalah

$$e^{1,514} = 4,546$$

dengan rentang kepercayaan 95%, potensi  $e^{1,434}$ ;  $e^{1,594} = (4,197 \text{ dan } 4,924)$

Setengah rentang kepercayaan dibandingkan nilai keberterimaan dengan rasio:

$$4,924 / 4,546 = 1,083$$

### **Lampiran 1. Rumus untuk Penghitungan Regresi dan Dosis Sampel secara Manual**

Jika dosis mempunyai kesamaan dalam skala log, penghitungan dapat dilakukan menggunakan rumus berikut. Misal:

$\bar{S}_k$  = rerata zona terkoreksi (penetapan cara lempeng) atau rerata nilai serapan (penetapan cara tabung) untuk baku k.

$K = 1, 2, 3, 4, 5$

$\bar{S}$  = rerata nilai  $\bar{S}_k$

$L_k$  = log dosis kth. [Catatan Gunakan log natural atau log dasar log 10.]

Kemiringan garis regresi dihitung dengan:

$$\beta = (Y_{\text{tinggi}} - Y_{\text{rendah}}) / (X_{\text{tinggi}} - X_{\text{rendah}})$$

$$Y_{\text{tinggi}} = 1/5(3\bar{S}_5 + 2\bar{S}_4 + \bar{S}_3 - \bar{S}_1)$$

$$Y_{\text{rendah}} = 1/5(3\bar{S}_1 + 2\bar{S}_2 + \bar{S}_3 - \bar{S}_5)$$

$$X_{\text{tinggi}} = L_5$$

$$X_{\text{rendah}} = L_1$$

Kombinasikan dan sederhanakan menjadi:

$$\beta = (4\bar{S}_5 + 2\bar{S}_4 - 2\bar{S}_2 - 4\bar{S}_1) / [5(L_5 - L_1)]$$

Log dosis sampel diperoleh menggunakan:

$$L_U = L_{\text{pembanding}} + [(\bar{U} - \bar{S}) / \beta]$$

Untuk contoh menggunakan data penetapan cara lempeng pada Tabel 13 dan log natural :

$$\beta = [(4 \times 17,222) + (2 \times 16,511) - (2 \times 14,989) - (4 \times 14,020)] / \{5[\ln(7,81)] - \ln(3,2)\} = 3,551$$

$$\bar{S} = (14,020 + 14,989 + 15,722 + 16,511 + 17,222) / 5 = 15,693$$

Log natural dosis sampel =

$$\ln(5) + [(15,522 - 15,693) / 3,551] = 1,561$$

$$\text{Dosis Sampel} = e^{1,561} = 4,765$$

### **Lampiran 2. Prosedur untuk Memeriksa Pencilan, Penolakan Pencilan atau Penyimpangan Pengukuran**

Pengukuran yang diragukan karena kesalahan dalam prosedur penetapan harus ditolak, baik ditemukan selama mengukur maupun prosedur tabulasi. Penggunaan data yang sudah ditolak atau pengukuran yang menyimpang dapat menjadi

sumber bias yang serius. Secara umum pengukuran yang ditolak harus melalui prosedur tertentu.

Setiap pengukuran yang berpotensi meragukan atau pencilan, sebaiknya diuji kembali sesuai kriteria berikut. Kriteria ini berdasarkan variasi ukuran dalam satu kelompok pengukuran yang sama dari distribusi normal. Secara umum, akan ada penolakan satu pengamatan absah dari 25 uji coba atau satu dari 50 uji coba. Tentukan ukuran yang besarnya kira-kira dari  $y_1$  sampai  $y_N$ , dimana  $y_1$  adalah calon pencilan dan  $N$  adalah jumlah pengukuran dalam kelompok. Hitung perbedaan relatif menggunakan Tabel A2-1, *Uji untuk Ukuran Pencilan* dengan rumus sebagai berikut:

Bila  $N = 3$  hingga 7 maka:

$$G_1 = (y_2 - y_1) / (y_N - y_1)$$

Bila  $N = 8$  hingga 10:

$$G_2 = (y_2 - y_1) / (y_{N-1} - y_1)$$

Bila  $N = 11$  hingga 13:

$$G_3 = (y_3 - y_1) / (y_{N-1} - y_1)$$

Jika hasil  $G_1, G_2$  atau  $G_3$  melebihi nilai kritis pada Tabel A2-1, *Uji untuk Ukuran Pencilan*, untuk  $N$  pengamatan, maka secara statistik dianggap sebagai pencilan.

**Contoh** Potensi sampel perkiraan dalam skala log = 1,561; 1,444; 1,517; 1,535

Periksa potensi terendah untuk pencilan:

$$G_1 = (1,517 - 1,444) / (1,561 - 1,444) \\ = 0,624 < 0,889$$

Sehingga 1,444 bukan pencilan

Periksa potensi yang lebih besar untuk pencilan:

$$G_1 = (1,561 - 1,535) / (1,561 - 1,444) \\ = 0,222 < 0,889$$

Sehingga 1,561 bukan pencilan

Potensi pencilan harus diberi tanda sebagai nilai pencilan dan dikeluarkan dari penghitungan penetapan. Tidak lebih dari satu potensi yang dapat dikeluarkan sebagai pencilan.

**Tabel A2-1 Uji untuk Pengukuran Pencilan**

Pada contoh dari populasi normal, perbedaan yang sama atau lebih besar dari nilai $G_1$ , $G_2$ , dan $G_3$ dengan probabilitas $P = 0,01$ , jika pengukuran pencilan akhir hanya satu atau pada $P = 0,02$ untuk pencilan lain.					
$N$	3	4	5	6	7
$G_1$	0,987	0,889	0,781	0,698	0,637
$N$	8	9	10		
$G_2$	0,681	0,634	0,597		
$N$	11	12	13		
$G_3$	0,674	0,643	0,617		

## KROMATOGRAFI <931>

Teknik pemisahan kromatografi adalah metode pemisahan multi tahap dimana komponen suatu sampel didistribusikan antara dua fase, yaitu fase diam dan fase gerak. Fase diam dapat berupa padatan atau cairan pendukung pada suatu padatan atau gel. Fase diam dapat dikemas dalam suatu kolom, menyebar sebagai suatu lapisan, didistribusikan sebagai suatu film, atau diaplikasikan oleh teknik lain. Fase gerak dapat berupa gas atau cairan atau fluida superkritikal. Proses pemisahan dapat berupa suatu adsorpsi, distribusi massa (partisi), atau pertukaran ion, atau berdasarkan perbedaan antara sifat fisika kimia suatu molekul, seperti ukuran, massa dan volume. Bagian ini mencakup tentang prosedur umum, definisi dan perhitungan dari parameter umum dan menjelaskan persyaratan umum untuk kesesuaian sistem. Jenis-jenis kromatografi yang digunakan dalam prosedur analisis kualitatif dan kuantitatif dalam Farmakope adalah kromatografi kolom, kromatografi gas, kromatografi kertas dan kromatografi lapis tipis (termasuk kromatografi lapis tipis kinerja tinggi/KLTKT), dan kromatografi cairan yang diberi tekanan atau yang biasa dikenal dengan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT).

### PROSEDUR UMUM

Bagian ini menggambarkan prosedur dasar yang digunakan ketika metode kromatografi terdapat dalam suatu monografi. Prosedur berikut ini harus diikuti kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

### KROMATOGRAFI KERTAS

**Fase diam** Merupakan lembaran kertas dengan bentuk dan ketebalan yang sesuai. Proses eluasi dapat menaik, dimana fase gerak dibawa oleh kertas melalui gaya kapiler, atau eluasi menurun, dimana fase gerak merambat dengan bantuan gaya gravitasi. Arah kertas sehubungan dengan rambatan fase gerak harus dipertahankan konstan dalam serangkaian kromatogram.

**Peralatan** Peralatan penting untuk kromatografi kertas terdiri dari bejana kromatografi kedap udara dengan *inlet* untuk memasukkan eluen atau menurunkan tekanan dalam bejana dan rak dari bahan tahan korosi, 5 cm di bawah bagian dalam mulut bejana kromatografi. Rak berfungsi sebagai pendukung untuk palung pelarut dan batang untuk gantungan kertas kromatografi. Bagian bawah bejana kromatografi berisi fase gerak yang telah ditetapkan. Jenuhkan bejana dengan uap fase gerak dengan meletakkan kertas saring yang telah dibasahi fase gerak sepanjang dinding bagian dalam bejana.

**Penotolan** Zat atau campuran zat yang akan diuji dilarutkan dalam pelarut yang sesuai. Larutan biasanya mengandung 1-20 µg senyawa, dengan menggunakan mikropipet yang sesuai, ditotolkan dalam bentuk titik 6-10 mm, dengan jarak totalan tidak kurang dari 3 cm.

### Prosedur Kromatografi Kertas Eluasi Menurun

1. Kertas kromatografi yang telah ditotolkan larutan uji, dimasukkan ke dalam bejana, digantung menggunakan batang untuk memegang ujung atas kertas dalam palung pelarut. *[Catatan Pastikan posisi kertas yang menggantung tidak menyentuh rak, dinding bejana kromatografi, ataupun larutan dalam bejana kromatografi.]*
2. Bejana kromatografi ditutup rapat, masukkan fase gerak melalui inlet, biarkan sampai bejana kromatografi jenuh dengan uap fase gerak.
3. Kelebihan tekanan dapat dikurangi bila diperlukan, tutup *inlet* dan biarkan fase gerak merambat pada kertas secara menurun sesuai dengan jarak yang telah ditentukan.
4. Keluarkan kertas dari bejana kromatografi.
5. Tandai batas rambat dan keringkan kertas.
6. Amati kromatogram dengan penampak bercak atau sinar UV.

### Prosedur Kromatografi Kertas Eluasi Menaik

1. Masukkan fase gerak ke dalam bejana kromatografi.
2. Tutup rapat bejana kromatografi hingga jenuh dengan uap fase gerak. Kelebihan tekanan dapat dikurangi bila diperlukan.
3. Celupkan kertas kromatografi ke dalam fase.
4. Ketika eluasi sampai pada batas yang telah ditentukan, keluarkan kertas kromatografi dan keringkan.
5. Amati kromatogram dengan penampak bercak atau sinar UV.

### KROMATOGRAFI LAPIS TIPIS

**Fase diam** Berupa lapisan tipis, kering merata, terbuat dari bahan serbuk halus dilapiskan secara akurat pada suatu kaca, plastik, atau lempeng aluminium (umumnya semua disebut lempeng). Fase diam dari lempeng kromatografi lapis tipis (KLT) mempunyai ukuran partikel rata-rata 10-15 µm, dan KLTKT mempunyai ukuran partikel rata-rata 5 µm. Lempeng komersial dengan zona *preadsorbent* dapat digunakan apabila spesifikasinya sesuai dengan monografi. Sampel ditotolkan pada daerah *preadsorbent* dikembangkan dalam pita pendek yang tajam pada *interface preadsorbent-sorbent*. Pemisahan dicapai berdasarkan adsorpsi, partisi, atau kombinasi dari keduanya, tergantung pada jenis partikel dari fase diamnya.

**Peralatan** Bejana kromatografi harus *inert*, transparan, dengan spesifikasi sebagai berikut: bagian bawah datar atau “*twin trough*”, tutup rapat, dan ukurannya sesuai dengan lempeng. Bejana kromatografi ditandai dengan paling tidak satu dindingnya dimasukkan kertas saring. Fase gerak atau pelarut pengembang yang sesuai ditambahkan ke dalam bejana kromatografi, setelah impregnasi kertas saring, lempeng dengan ukuran yang tepat dapat digunakan. Bejana kromatografi ditutup dan dibiarkan jenuh. *[Catatan Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, pemisahan kromatografi dilakukan pada kondisi bejana yang jenuh.]*

**Deteksi** Untuk pengamatan lakukan dengan lampu UV gelombang pendek (254 nm) dan UV gelombang panjang (365 nm). Berbagai penampak bercak dapat digunakan.

**Penotolan** Totolkan larutan pada permukaan lempeng dengan volume penotolan yang telah ditentukan untuk memperoleh totolan dengan diameter 2-5 mm (1-2 mm pada lempeng KLTKT) atau bentuk pita 10-20 mm x 1-2 mm (5-10 mm x 0.5-1 mm pada lempeng KLTKT) dengan jarak yang telah ditetapkan dari tepi bawah dan sisi samping lempeng. *[Catatan Selama proses eluasi, posisi penotolan harus sedikitnya 5 mm (KLT) atau 3 mm (KLTKT) di atas permukaan fase gerak.]*

Larutan ditotolkan secara paralel dari tepi bawah lempeng dengan jarak antara 2 titik pusat penotolan tidak kurang dari 10 mm dan 5 mm pada lempeng KLTKT. Untuk penotolan berupa pita, jarak antara 2 ujung pita tidak kurang dari 4 mm dan 2 mm pada lempeng KLTKT, kemudian biarkan kering.

#### Prosedur

1. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi, pastikan titik atau pita hasil penotolan diatas permukaan fase gerak.
2. Tutup bejana kromatografi.
3. Biarkan fase gerak merambat hingga batas yang ditetapkan, tiga perempat tinggi lempeng atau jarak sesuai pada monografi.
4. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan.
5. Deteksi kromatogram sesuai prosedur.
6. Tentukan harga  $R_f$  bercak.
7. Identifikasi sementara dapat dibuat dengan mengamati harga  $R_f$  bercak dibandingkan dengan baku. Perbandingan visual dari ukuran atau intensitas bercak atau zona dapat digunakan untuk perkiraan semikuantitatif. Pengukuran kuantitatif dapat dilakukan secara densitometri.

### KROMATOGRAFI KOLOM

**Alat** Terdiri dari tabung kromatografi dan sebuah batang pemampat yang diperlukan untuk memadatkan wol kaca atau kapas pada dasar tabung jika diperlukan, serta untuk memadatkan zat

penjerap atau campuran zat penjerap dan air secara merata di dalam tabung. Kadang-kadang digunakan cakram kaca berpori yang melekat pada dasar tabung untuk menyangga isinya. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, tabung berbentuk silinder dan terbuat dari kaca. Sebuah keran dengan diameter yang lebih kecil menyatu dengan tabung pada ujung bawah tabung utama atau disambung menggunakan suatu sambungan anti bocor. Ukuran kolom bervariasi; kolom yang umum digunakan dalam analisis farmasi mempunyai diameter dalam 10-30 mm dan panjang 150-400 mm, tidak termasuk keran. Keran, umumnya mempunyai diameter dalam 3-6 mm. Batang pemampat merupakan suatu batang silinder, melekat kuat pada sebuah tangkai yang terbuat dari plastik, kaca, baja tahan karat, atau aluminium, kecuali bila dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Tangkai batang pemampat biasanya mempunyai diameter lebih kurang 1 mm lebih kecil dari diameter dalam kolom dan panjang minimal 5 cm melebihi panjang efektif kolom.

#### Kromatografi Kolom Adsorpsi

Zat penjerap (misalnya alumina atau silika gel yang telah diaktifkan, tanah diatom terkalsinasi, atau tanah silika yang dimurnikan untuk kromatografi) dalam keadaan kering atau sebagai bubuk, dimampatkan ke dalam tabung kromatografi kaca atau kuarsa. Zat uji yang dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarut, dituangkan ke dalam kolom, dan dibiarkan mengalir ke dalam zat penjerap. Zat berkhasiat diadsorpsi dari larutan secara kuantitatif oleh bahan penjerap berupa pita sempit pada permukaan atas kolom. Dengan penambahan pelarut lebih lanjut melalui kolom, pita bergerak oleh gaya gravitasi atau dengan memberikan tekanan. Masing-masing zat bergerak turun dengan kecepatan tertentu, sehingga terjadi pemisahan dan diperoleh kromatogram. Laju gerakan zat dipengaruhi oleh sejumlah variabel, misalnya daya adsorpsi zat penjerap, ukuran partikel dan luas permukaan, sifat dan polaritas pelarut, tekanan yang digunakan dan suhu sistem kromatografi.

Jika senyawa yang terpisah berwarna atau berfluoresensi di bawah cahaya ultra violet, kolom penjerap dapat dikeluarkan dan dengan cara memotong melintang, lapisan yang diperlukan dapat dipisahkan. Senyawa yang dikehendaki diekstraksi dari tiap lapisan dengan pelarut yang sesuai.

Jika senyawa tidak berwarna, letaknya dapat diketahui dengan cara memberi warna atau menyemprot kolom yang telah dikeluarkan dengan pereaksi yang dapat membentuk warna. Zat radioaktif yang dikromatografi dapat diketahui letaknya dengan menggunakan pencacah Geiger-Muller atau yang sejenis. Tabung plastik yang jernih terbuat dari bahan seperti nilon, yang bersifat inert terhadap kebanyakan pelarut dan transparan terhadap cahaya ultra violet gelombang pendek, dapat diisi zat penjerap dan

digunakan sebagai kolom kromatografi. Kolom semacam ini dapat disayat dengan pisau yang tajam, tanpa mengeluarkan isi kolom dari tabungnya. Jika digunakan zat penjerap yang berfluoresensi, kolom dapat ditandai di bawah cahaya ultra violet sebelum disayat.

Kromatogram yang sering digunakan, diperoleh dengan prosedur mengalirkan pelarut melalui kolom sehingga obat yang dipisahkan keluar bersama pelarut, ini disebut eluat. Kadar obat di dalam eluat dapat ditetapkan dengan metode titrasi, spektrofotometri, kolorimetri, atau pelarutnya dapat diuapkan, sehingga diperoleh obatnya dalam keadaan lebih kurang murni. Jika terdapat zat berkhasiat yang kedua, elusi dapat dilanjutkan dengan pelarut yang sama atau pelarut lain yang mempunyai daya elusi yang lebih kuat. Efisiensi pemisahan dapat diperoleh melalui uji kromatografi lapis tipis pada masing-masing fraksi.

Pada keadaan tertentu digunakan cara yang dimodifikasi untuk menambahkan campuran pada kolom. Obat dalam bentuk padat, misalnya serbuk tablet tanpa pemisahan dari eksipien dicampur dengan sebagian zat penjerap dan dimasukkan ke dalam bagian atas kolom. Selanjutnya aliran pelarut membawa obat turun dengan cara seperti yang diuraikan di atas.

### Kromatografi Kolom Partisi

Pada kromatografi partisi, zat yang harus dipisahkan terbagi ke dalam dua cairan yang tidak bercampur. Salah satu cairan sebagai fase diam, disalutkan pada *penyangga padat*, sehingga mempunyai area permukaan sangat luas yang bersentuhan dengan fase gerak. Kontak cairan dengan cairan secara berturutan dan berulang kali, menghasilkan efisiensi pemisahan yang tidak dapat dicapai dengan cara ekstraksi cair-cair biasa.

*Penyangga padat* umumnya bersifat polar, dan fase diam yang teradsorpsi bersifat lebih polar dari pada fase gerak. *Penyangga padat* yang banyak digunakan adalah tanah silika dengan ukuran partikel yang sesuai sehingga fase gerak dapat mengalir dengan baik. Pada kromatografi partisi fase balik, fase diam yang teradsorpsi bersifat kurang polar dari pada fase gerak dan zat penjerap dibuat non-polar dengan perlakuan yang sesuai menggunakan pereaksi silanisasi, seperti diklorodimetilsilan, sehingga dihasilkan tanah silika yang tersilanisasi untuk kromatografi.

Contoh yang akan dikromatografi umumnya dimasukkan ke dalam sistem kromatografi menggunakan salah satu dari dua cara berikut: (a) Larutan uji dalam sejumlah kecil fase gerak dimasukkan melalui bagian atas kolom, atau, (b) Larutan uji dalam sejumlah kecil fase diam dicampur dengan *Penyangga padat* dan dimasukkan ke dalam kolom sebagai lapisan di atas campuran fase diam dan zat penjerap.

Eluasi dilakukan dengan pelarut yang mengalir seperti disebutkan sebelumnya. Umumnya sebelum digunakan, fase gerak dijenuhkan dahulu dengan fase diam.

Pada kromatografi partisi cair-cair yang konvensional, derajat partisi suatu senyawa tertentu diantara dua fase cair dinyatakan sebagai koefisien partisi atau koefisien distribusi. Dalam hal senyawa yang terdisosiasi, distribusi dapat diatur dengan modifikasi pH, tetapan dielektrik, kekuatan ion, serta sifat-sifat lain dari kedua fase tersebut. Eluasi selektif dari komponen-komponen suatu campuran dapat dicapai dengan mengubah fase gerak sampai diperoleh koefisien partisi yang lebih baik atau dengan mengubah pH fase diam secara *in situ* dengan suatu fase gerak, yang terdiri dari larutan asam atau basa yang sesuai dalam pelarut organik.

Jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, maka penetapan kadar dan pengujian, yang menggunakan kromatografi kolom partisi, dilakukan menurut metode umum.

**Penyangga padat** Gunakan tanah silika yang telah dimurnikan. Pada kromatografi kolom partisi fase balik, gunakan tanah silika yang tersilanisasi untuk kromatografi.

**Fase diam** Gunakan pelarut atau larutan yang tertera dalam masing-masing monografi. Jika digunakan campuran cairan sebagai *Fase diam*, campurkan cairan tersebut sebelum diadsorpsikan pada *Penyangga padat*.

**Fase gerak** Gunakan pelarut atau larutan yang tertera dalam masing-masing monografi. Jenuhkan dengan air, jika *Fase diam* merupakan larutan dalam air, jika *Fase diam* merupakan cairan organik polar, jenuhkan dengan cairan tersebut.

**Pembuatan kolom kromatografi** Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, tabung kromatografi mempunyai diameter dalam lebih kurang 22 mm dan panjang 200-300 mm, tanpa cakram kaca berpori. Pada tabung ini dihubungkan tabung pengalir tanpa keran, dengan diameter dalam lebih kurang 4 mm dan panjang lebih kurang 50 mm. Mampatkan segumpal wol kaca halus pada dasar tabung. Masukkan *Fase diam* dengan volume tertentu, dalam gelas piala berukuran 100 ml sampai 250 ml. Tambahkan sejumlah tertentu *Penyangga padat* dan campur hingga homogen. Masukkan campuran ini ke dalam tabung kromatografi dan mampatkan dengan tekanan sedang, agar diperoleh massa yang homogen. Jika jumlah *Penyangga padat* ditentukan lebih dari 3 g, masukkan campuran ke dalam kolom sedikit demi sedikit dan mampatkan setiap penambahan sampai habis. Jika untuk penetapan kadar atau pengujian diperlukan kolom bersegmen banyak dengan *Fase diam* yang berlainan untuk masing-masing segmen, lakukan

pemampatan setiap penambahan tiap segmen, kemudian langsung ditambahkan segmen berikutnya.

Jika larutan uji dicampurkan dengan *Fase diam*, masukkan secara kuantitatif ke dalam tabung, dengan membilas gelas piala yang dipakai untuk membuat campuran yang akan diuji dengan suatu campuran yang terdiri dari lebih kurang 1 g *Penyangga padat* dan beberapa tetes pelarut yang dipakai untuk membuat larutan uji.

Mampatkan segumpal wol kaca halus di atas kolom. *Fase gerak* mengalir melalui kolom dengan laju alir sedang atau menetes perlahan-lahan jika menggunakan kromatografi fase balik.

**Prosedur** Masukkan *Fase gerak* ke dalam ruang kosong di atas kolom dan biarkan mengalir melalui kolom oleh gaya gravitasi. Bilas ujung kolom kromatografi dengan lebih kurang 1 ml *Fase gerak* sebelum mengubah komposisi *Fase gerak* dan sesudah selesai eluasi. Jika zat uji ditambahkan pada kolom sebagai larutan dalam *Fase gerak*, biarkan agar seluruhnya melalui isi kolom, kemudian tambahkan sejumlah kecil *Fase gerak* beberapa kali, tiap kali biarkan pelarut mengalir seluruhnya melewati kolom, sebelum menambahkan sisa *Fase gerak*. Bila pada penetapan kadar atau pengujian, dikehendaki pemakaian kolom kromatografi ganda yang dihubungkan secara seri serta penambahan *Fase gerak* dalam jumlah terbagi, biarkan tiap bagian tersebut seluruhnya melewati kolom, dan bilas ujungnya tiap kali dengan *Fase gerak*, sebelum penambahan sisa pelarut berikutnya.

### KROMATOGRAFI GAS (KG)

**Fase diam cair** Jenis ini dipakai dalam kolom kemasan dan kolom kapiler.

**Kolom kemasan KG** Fase diam cair disalutkan pada penyangga padat yang *inert* dan halus, seperti tanah diatomae, polimer berpori, atau karbon grafit, yang dikemas ke dalam kolom dengan diameter dalam 2-4 mm dan panjang 1-3 m.

**Fase diam padat** Jenis ini dipakai hanya untuk kolom kemasan. Pada kolom ini fase padat sebagai adsorben aktif, seperti alumina, silika, atau karbon, dikemas ke dalam kolom. Resin berpori poliaromatik yang digunakan pada kolom kemasan, tidak ditutupi dengan fase cair. [Catatan Kolom kemasan dan kolom kapiler harus disetimbangkan sebelum digunakan sampai garis dasar dan parameter lain telah stabil.]

**Peralatan** Kromatografi gas terdiri dari sumber gas pembawa, injektor, kolom, detektor, dan perangkat perekam. Injektor, kolom dan detektor dikontrol suhunya dan berbeda untuk setiap analisa. Jenis gas pembawa yaitu helium, nitrogen, atau

hidrogen, tergantung kolom dan detektor yang digunakan. Jenis detektor yang digunakan tergantung senyawa yang dianalisa dan ditentukan dalam masing-masing monografi. Luaran detektor dibaca sebagai fungsi waktu, sedangkan respon alat diukur sebagai luas puncak atau tinggi puncak dan dibaca sebagai fungsi dari jumlah.

**Program suhu** Panjang dan kualitas dari pemisahan KG dapat dikontrol dengan cara mengubah suhu pada kolom kromatografi. Jika diperlukan, program suhu tercantum pada masing-masing monografi dalam bentuk tabel. Pada tabel dicantumkan suhu awal, rentang perubahan suhu, suhu akhir, dan waktu retensi pada saat suhu akhir.

### Prosedur

1. Lakukan kesetimbangan kolom, injektor, dan detektor dengan aliran gas pembawa sampai tercapai sinyal yang konstan.
2. Suntikkan sampel melalui septum injektor atau gunakan autosampler.
3. Mulai program suhu.
4. Rekam kromatogram.
5. Lakukan analisis seperti tertera pada masing-masing monografi.

### KROMATOGRAFI CAIR (KC)

Istilah kromatografi cair, yang digunakan dalam Farmakope Indonesia adalah kromatografi cair tekanan tinggi atau kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). KC merupakan teknik pemisahan berdasarkan fase diam berupa padatan dan fase gerak berupa cairan.

**Fase diam** Pemisahan dicapai melalui partisi, adsorpsi, atau proses pertukaran ion tergantung jenis fase diam yang digunakan. Fase diam yang umumnya digunakan adalah silika yang dimodifikasi atau butiran polimerik. Butiran dibuat dengan penambahan hidrokarbon rantai panjang. Jenis fase diam yang diperlukan dalam suatu pengujian dinyatakan dalam masing-masing monografi dan ditunjukkan oleh tanda "L" (lihat juga bagian Kolom Kromatografi, di bawah). Ukuran dari partikel sering disebutkan dalam monografi. Perubahan dalam jenis fase diam dan ukuran diatur dalam bagian *Kesesuaian Sistem*.

**Kolom kromatografi** Bagian kolom termasuk baja tahan karat, baja tahan karat berlapis dan kolom polimer diisi dengan fase diam. Panjang dan diameter dalam kolom mempengaruhi pemisahan, selanjutnya ukuran kolom terdapat dalam masing-masing monografi. Perubahan dalam ukuran kolom didiskusikan pada bagian *Kesesuaian Sistem* pada bab ini. Lihat bagian *Kolom Kromatografi* untuk informasi lebih lanjut.

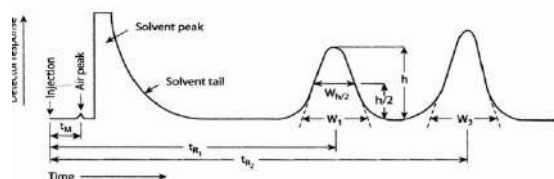
**Fase gerak** Fase gerak merupakan pelarut atau campuran pelarut seperti tertera dalam masing-masing monografi.

**Peralatan** Kromatografi cair terdiri dari wadah berisi fase gerak, pompa untuk mendorong fase gerak masuk ke dalam sistem dengan tekanan tinggi, injektor untuk memasukkan sampel ke dalam fase gerak, kolom kromatografi, detektor, dan perangkat pengumpul data.

**Eluasi Gradien** Perubahan komposisi fase gerak selama proses kromatografi disebut eluasi gradien atau program pelarut. Profil eluasi gradien terdapat dalam masing-masing monografi sebagai tabel gradien, yang mana diatur waktu dan perubahan komposisi fase gerak.

#### Prosedur:

1. Setimbangkan kolom dan detektor dengan fase gerak dengan laju alir tertentu sampai dicapai kondisi konstan.
2. Suntikkan sampel melalui injektor, atau gunakan autosampler.
3. Program gradien dimulai.
4. Rekam kromatogram
5. Analisa kromatogram.



**Gambar 1. Pemisahan kromatografi dua bahan**

#### Kromatografi Eksklusi-ukuran

Kromatografi eksklusi-ukuran adalah KCKT yang memisahkan molekul di dalam larutan berdasarkan ukurannya. Metode kromatografi eksklusi-ukuran dibagi atas metode kromatografi perembesan (permeasi) gel dan metode kromatografi penyaringan (filtrasi) gel. Kromatografi perembesan (permeasi) gel menggunakan fase gerak organik non-polar dan kemasan hidrofilik. Kromatografi penyaringan (filtrasi) gel menggunakan fase gerak yang mengandung air dan kemasan hidrofobik. Sampel dimasukkan ke dalam kolom yang berisi bahan pengemas gel atau partikel berpori dan dibawa melewati kolom oleh fase gerak. Pemisahan ukuran molekul terjadi melalui pertukaran berulang molekul zat terlarut antara pelarut fase gerak dan pelarut yang sama di dalam fase diam dalam pori-pori bahan pengisi kolom. Rentang ukuran pori dari bahan pengisi menentukan rentang ukuran molekul dimana pemisahan akan terjadi.

Molekul yang cukup kecil akan masuk ke seluruh ruang pori dan meluasi pada volume

total permeasi,  $V_T$ . Molekul yang lebih besar dari ukuran maksimum pori bahan pengisi akan bermigrasi sepanjang kolom hanya melalui ruang di antara partikel bahan pengisi tanpa ditahan dan dieluasi pada volume eksklusi,  $V_0$  (volume kosong). Pemisahan berdasarkan ukuran molekul terjadi antara volume eksklusi dan volume total permeasi, pemisahan biasanya terjadi pada bagian dua per tiga rentang ini.

**Alat** Bagian dari kromatografi seperti tertera pada KCKT.

**Kolom** Jika diperlukan, kolom dilengkapi dengan pengatur suhu. Kolom diisi dengan bahan pemisah yang mampu melakukan fraksinasi ukuran molekular yang rentangnya sesuai dan fase gerak dapat mengalir dengan laju yang tetap. Satu ujung kolom biasanya dilengkapi dengan alat yang sesuai untuk memasukkan sampel, misalnya adaptor laju, syringe melalui septum atau katup injeksi dan juga dapat dihubungkan pada pompa yang sesuai untuk mengontrol aliran fase gerak. Sebagai alternatif sampel dapat langsung dimasukkan ke dalam permukaan yang rata atau bila sampel lebih pekat dari fase gerak dapat dimasukkan bersamaan fase gerak. Bahan pengisi dapat berupa penyangga lunak seperti gel mengembang atau penyangga padat seperti kaca, silika atau pelarut yang sesuai, polimer organik berikatan silang. Penyangga padat biasanya memerlukan sistem bertekanan yang memberikan pemisahan lebih cepat. Fase gerak dipilih berdasarkan jenis sampel, media pemisahan dan metode deteksi.

**Detektor** Saluran luaran dari kolom biasanya dihubungkan dengan detektor yang sesuai yang dilengkapi dengan suatu perekam otomatis untuk memantau kadar relatif komponen yang dipisahkan dari sampel. Detektor didasarkan pada sifat fotometri, refraktometri atau luminesen (lihat *Detektor* pada KCKT). Jika perlu dapat dipasang suatu pengumpul fraksi otomatis.

**Prosedur** Sebelum melakukan pemisahan, bahan pengemas dijenuhkan dan kolom dilapisi sesuai dengan monografi atau berdasarkan instruksi dari pabrik. Jika perlu, lakukan prosedur untuk verifikasi kesesuaian sistem seperti tertera pada masing-masing monografi. Efisiensi kolom dapat dievaluasi dari jumlah lempeng teoritis,  $N$  (lihat *interpretasi kromatogram*). Sifat komponen yang dieluasi dalam kolom tertentu dinyatakan dengan koefisien distribusi,  $K_D$ , yang dihitung dengan rumus:

$$\frac{(V_1 - V_0)}{(V_T - V_0)}$$

$V_0$ ,  $V_T$  dan  $V_1$  adalah volume retensi untuk komponen yang tidak tertahan, komponen yang tertahan di dalam pori-pori penyangga dan komponen yang diuji. Masing-masing volume

retensi diukur dari saat penyuntikan sampai puncak maksimum.

**Penetapan Komponen Relatif terhadap Komposisi dari Campuran** Lakukan pengujian dengan kondisi seperti tertera pada masing-masing monografi. Amati elusi dari komponen secara terus-menerus dan ukur luas puncak. Jika semua komponen yang diuji menunjukkan respon yang setara terhadap sifat fisika-kimia yang dimonitor (misalnya, jika komponen menunjukkan sifat absorptivitas), maka hitung jumlah relatif masing-masing komponen dengan membagi luas puncak dengan jumlah seluruh luas puncak komponen- yang diuji. Jika respon tidak setara, hitung komposisi relatif komponen dengan kurva kalibrasi yang diperoleh dari prosedur kalibrasi seperti tertera pada masing-masing monografi.

**Penetapan bobot molekul** Kromatografi eksklusi-ukuran digunakan untuk menetapkan bobot molekul komponen uji dengan membandingkan terhadap baku kalibrasi yang tertera pada masing-masing monografi. Buat kurva kalibrasi antara volume retensi baku terhadap logaritma bobot molekul. Buat garis yang menggambarkan hubungan antara eksklusi dengan batas permeasi total untuk media pemisahan khusus. Dari kurva kalibrasi dapat diperkirakan bobot molekul komponen zat uji. Kalibrasi ini absah hanya untuk sistem larutan-pelarut dari makro molekul yang digunakan dalam kondisi penetapan yang telah ditetapkan.

**Penetapan distribusi bobot molekul polimer** Bahan yang digunakan untuk kalibrasi dan metode yang digunakan untuk penetapan dari distribusi bobot molekul polimer seperti tertera pada masing-masing monografi. Perbandingan sampel dinyatakan absah hanya jika hasil yang diperoleh dalam kondisi penetapan yang sama.

## DEFINISI DAN INTERPRETASI KROMATOGRAM

**Kromatogram** Kromatogram adalah grafik yang mewakili respons detektor, konsentrasi suatu analit dalam *effluent*, atau jumlah lain yang digunakan untuk menghitung konsentrasi *effluent* terhadap volume *effluent* atau waktu. Pada kromatografi planar, kromatogram dapat berupa kertas atau lapisan yang memiliki bercak yang terpisah.

**Gambar 1** mewakili tipe pemisahan kromatografi dari dua senyawa, 1 dan 2.  $t_{R1}$  dan  $t_{R2}$  adalah waktu retensi, dan  $h$  adalah tinggi,  $h/2$  adalah setengah tinggi, dan  $Wh/2$  adalah luas pada setengah tinggi, untuk puncak 1.  $W_1$  dan  $W_2$  adalah luas puncak 1 dan 2 dihitung dari garis dasar. Puncak udara hampir selalu ada pada kromatogram kromatografi gas. Ini identik dengan batas pelarut pada kromatogram kromatografi cair kinerja tinggi.

Waktu retensi dari puncak udara atau komponen yang tidak tertahan, dilambangkan dengan  $t_M$ .

**Dwell Volume (D)** disebut juga *gradient delay volume* adalah volume antara titik awal fase gerak dan ujung kolom.

**Hold-Up Time ( $t_M$ )** adalah waktu yang diperlukan untuk eluasi senyawa yang tidak ditahan di kolom (lihat gambar 1, ditunjukkan sebagai udara atau puncak pelarut yang tidak ditahan, dengan skala garis dasar dalam menit).

**Hold-Up Volume ( $V_M$ )** Volume fase gerak yang dibutuhkan untuk eluasi komponen yang tidak ditahan. Dapat dihitung dari *hold up time* dan laju alir  $F$ , dalam mm per menit:

$$V_M = t_M \times F$$

Pada kromatografi eksklusi, digunakan simbol  $V_o$ .

**Jumlah Lempeng Teoritis (N)** adalah pengukuran efisiensi kolom. Untuk Puncak Gaussian, dihitung dengan rumus:

$$N = 16 \left( \frac{t_R}{W} \right)^2$$

$t_R$  adalah waktu retensi suatu senyawa, dan  $W$  adalah luas puncak dari dasar, diperoleh dari perhitungan garis lurus disamping puncak ke garis dasar. Nilai  $N$  tergantung dari senyawa pada hasil kromatogram sesuai dengan kondisi operasional. Seperti laju alir dan suhu dari fase gerak atau gas pembawa, kualitas dari kemasan kolom, dan keseragaman pengemasan kolom, dan pada kolom kapiler, ketebalan dari film fase diam dan diameter internal serta panjang kolom.

Ketika integrator elektronik digunakan, sesuai untuk menentukan jumlah lempeng teoritis, berdasarkan rumus:

$$N = 5,54 \left( \frac{t_R}{W_{h/2}} \right)^2$$

$W_{h/2}$  adalah luas puncak pada setengah tinggi puncak. Bagaimanapun, adanya perbedaan persepsi, hanya rumus dengan luas puncak dari garis dasar yang digunakan.

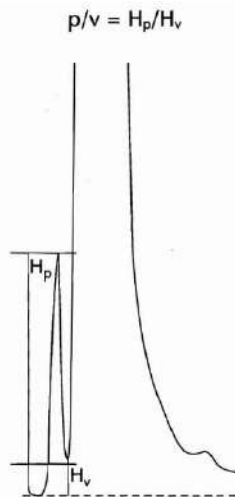
**Puncak** adalah bagian dari kromatogram dari respons detektor ketika senyawa tunggal dielusi dari kolom. Apabila pemisahan tidak lengkap, dua atau lebih komponen bisa jadi terelusi sebagai puncak yang pecah.

**Perbandingan puncak terhadap lembah (p/v)** Nilai  $p/v$  digunakan sebagai kriteria kesesuaian sistem dalam pengujian untuk zat terkait ketika garis dasar untuk pemisahan antara dua puncak tidak



tercapai. *Gambar 2* merupakan pemisahan sebagian dari dua zat, dimana  $H_p$  adalah tinggi dihitung dari tinggi puncak terkecil diatas garis dasar dan  $H_v$  adalah tinggi dihitung dari titik terendah antara dua puncak yang terpisah dari garis dasar.

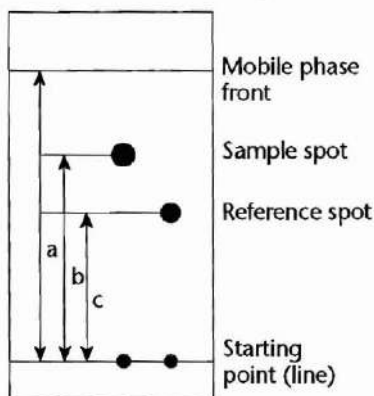
$$p/v = \frac{H_p}{H_v}$$



**Gambar 2. Penetapan perbandingan puncak terhadap lembah**

**Hambatan relatif ( $R_{ret}$ )** Hambatan relatif adalah perbandingan dari jarak yang ditempuh oleh analit terhadap jarak yang ditempuh oleh senyawa pembanding (lihat *Gambar 3*) dan digunakan dalam kromatografi planar.

$$R_{ret} = b / c$$



**Gambar 3. Tipe kromatografi planar**

**Retensi relatif ( $r$ )** adalah perbandingan dari waktu retensi suatu komponen relatif terhadap komponen lainnya yang digunakan sebagai pembanding yang sesuai pada kondisi yang sama.

$$R = \frac{t_{R2} - t_M}{t_{R1} - t_M}$$

$t_{R2}$  adalah waktu retensi diukur dari titik injeksi suatu senyawa target,  $t_{R1}$  adalah waktu retensi diukur dari titik injeksi senyawa yang digunakan sebagai pembanding, dan  $t_M$  adalah waktu retensi dari marker yang tidak teretensi pada kondisi percobaan yang sama pada kolom yang sama.

**Waktu retensi relatif (WRR)** atau dikenal sebagai retensi relatif yang tidak diatur. Di dalam FI biasanya dikenal dengan istilah retensi relatif yang tidak diatur, kecuali jika dinyatakan lain.

$$WRR = \frac{t_{R2}}{t_{R1}}$$

Simbol  $r_g$  juga dapat digunakan untuk melambangkan retensi relatif yang tidak diatur.

**Simpangan baku relatif (SBR)** dalam persentase.

$$\%SBR = \frac{100}{\bar{x}} \left[ \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1} \right]^{1/2}$$

**Faktor hambatan ( $R_F$ )** adalah perbandingan dari jarak yang ditempuh dari pusat bercak terhadap jarak keseluruhan yang ditempuh oleh fase gerak dan digunakan dalam kromatografi planar. Dengan menggunakan simbol dalam *Gambar 3*:

$$R_F = \frac{b}{a}$$

**Faktor retensi ( $k'$ )** juga dikenal dengan sebutan faktor kapasitas ( $k'$ ). Didefinisikan sebagai:

$$k = \frac{\text{jumlah zat dalam fase diam}}{\text{jumlah zat dalam fase gerak}}$$

Atau

$$k = \frac{\text{waktu tempuh zat dalam fase diam}}{\text{waktu tempuh zat dalam fase gerak}}$$

Faktor retensi suatu komponen dapat ditentukan dari kromatogram:

$$k = \frac{(t_R - t_M)}{t_M}$$

**Waktu retensi ( $t_R$ )** Pada kromatografi cair dan kromatografi gas, waktu retensi,  $t_R$ , didefinisikan sebagai waktu yang ditempuh antara proses injeksi sampel dan munculnya puncak maksimum sebagai respons dari zona sampel yang terelusi. Kromatogram waktu retensi merupakan karakteristik suatu senyawa tapi tidak khas. Adanya waktu retensi suatu sampel dan zat pembanding dapat digunakan sebagai kriteria sebagian dalam pembuatan dan profil identifikasi tapi bisa jadi tidak cukup hanya untuk identifikasi. Waktu retensi absolut yang diberikan oleh senyawa berbeda dari kromatogram satu dengan lainnya.

**Volume Retensi ( $V_R$ )** adalah volume fase gerak yang dibutuhkan untuk mengelusi suatu komponen. Dapat dihitung dari waktu retensi dan laju alir dalam mL/menit:

$$V_R = t_R \times F$$

**Resolusi ( $R_s$ )** adalah pemisahan antara dua komponen dalam suatu campuran, dihitung dengan:

$$R_s = 2 \frac{(t_{R2} - t_{R1})}{W_1 + W_2}$$

$t_{R2}$  dan  $t_{R1}$  adalah waktu retensi dari dua komponen, dan  $W_2$  dan  $W_1$  adalah luas puncak dihitung dari lebar dan tinggi puncak diukur dengan garis lurus disamping puncak dari garis dasar.

Apabila integrasi elektronik digunakan, rumus yang sesuai untuk menentukan resolusi adalah:

$$R_s = 1,18 \frac{(t_{R2} - t_{R1})}{(W_{1,h/2} + W_{2,h/2})}$$

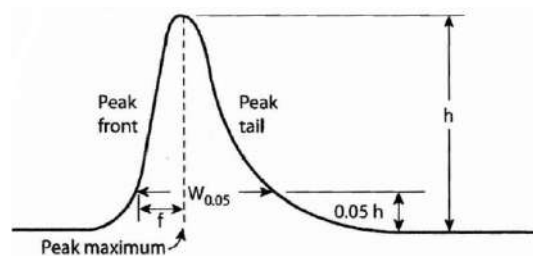
**Faktor pemisahan ( $\alpha$ )** adalah retensi relatif yang dihitung untuk dua puncak yang berdekatan (ketentuan, nilai faktor pemisahan selalu  $>1$ ):

$$\alpha = \frac{k_2}{k_1}$$

**Faktor simetri ( $A_s$ )** Faktor simetri dikenal juga dengan sebutan *Faktor ikutan* suatu puncak (lihat gambar 4) dihitung dengan:

$$A_s = \frac{W_{0,05}}{2f}$$

$W_{0,05}$  adalah lebar puncak pada 5% tinggi dan  $f$  adalah jarak dari puncak maksimum terhadap tepi puncak, jarak diukur dari titik 5% tinggi puncak dari garis dasar.



**Gambar 4. Puncak kromatografi asimetri**

**Faktor ikutan (T)** lihat bagian faktor simetri.

## KESESUAIAN SISTEM

Uji kesesuaian sistem adalah bagian integral dari metode kromatografi cair dan kromatografi gas. Uji ini digunakan untuk verifikasi bahwa sistem kromatografi memadai untuk analisis tersebut.

Faktor yang mempengaruhi kondisi kromatografi adalah sebagai berikut:

- Komposisi, kekuatan ion, suhu, dan pH fase gerak
- Laju alir, ukuran kolom, suhu kolom, dan tekanan
- Karakteristik fase diam, termasuk jenis pendukung kromatografi (berbahan partikel dan monolitik), partikel atau ukuran berpori besar, porositas dan permukaan area tertentu
- Fase terbalik dan modifikasi permukaan lain suatu fase diam, modifikasi bahan kimia yang luas (seperti *end-capping*, *loading carbon*, dan lain-lain)

Resolusi,  $R_s$ , adalah fungsi dari jumlah lempeng teoritis,  $N$  (juga disebut efisiensi), faktor pemisahan,  $\alpha$ , dan faktor kapasitas,  $k$ . [Catatan Semua istilah dan simbol didefinisikan pada bagian sebelumnya *Definisi dan Interpretasi Kromatogram*.] Untuk fase gerak dan fase diam yang diberikan,  $N$  dapat ditentukan untuk memastikan bahwa elusi komponen yang dekat terpisah satu sama lainnya, untuk menetapkan kekuatan pemisahan secara umum dalam suatu sistem, dan untuk memastikan bahwa pembanding internal terpisah dari senyawa obat. Hal ini adalah cara yang sedikit dipercaya untuk memastikan resolusi dibanding pengukuran langsung. Efisiensi kolom adalah bagian, dari refleksi ketajaman suatu puncak, sangat penting untuk mendeteksi komponen kecil.

Injeksi berulang larutan baku atau larutan baku lainnya perlu dilakukan untuk mengetahui apakah memenuhi persyaratan presisi. Kecuali jika dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, data dari 5 injeksi berulang suatu analit digunakan untuk menghitung, Simpangan Baku Relatif, %SBR, apabila persyaratannya adalah 2,0% atau kurang; dan data dari 6 injeksi berulang digunakan apabila persyaratan untuk SBR lebih dari 2,0%.

Untuk penetapan dalam monografi zat obat, dimana nilai untuk zat murni adalah 100%, dan tidak ada ketentuan maksimum untuk SBR, %SBR yang dibolehkan dihitung untuk injeksi berulang dari larutan baku adalah:

$$\%SBR = \frac{KB\sqrt{n}}{t_{90\%,n-1}}$$

K adalah konstanta (0,349), didapat dari persamaan:

$$K = (0,6/\sqrt{2}) \times (t_{90\%, 5/\sqrt{6}})$$

dimana  $0,6/\sqrt{2}$  mewakili persentase SBR yang dibutuhkan setelah 6 kali injeksi untuk  $B=1,0$ ; B adalah batas atas dinyatakan dalam definisi masing-masing monografi minus 100%, n adalah jumlah replikasi injeksi suatu larutan pembanding ( $3 \leq n \leq 6$ ); dan  $t_{90\%,n-1}$  adalah *Students t* pada level kemungkinan 90% (dua sisi) dengan n-1 derajat kebebasan.

Kecuali jika dinyatakan lain yang telah ditentukan, SBR maksimum yang dibolehkan tidak boleh melampaui nilai yang ditetapkan seperti tertera pada tabel persyaratan keberulangan.

#### Persyaratan Simpangan Baku Relatif (SBR)

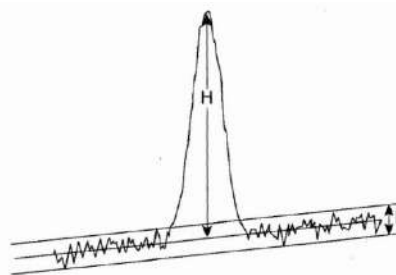
	Jumlah masing-masing injeksi			
	3	4	5	6
B(%)	Nilai SBR maksimal yang dibolehkan			
2,0	0,41	0,59	0,73	0,85
2,5	0,52	0,74	0,92	1,06
3,0	0,62	0,89	1,10	1,27

Faktor simetri,  $A_s$ , ukuran simetri suatu puncak, adalah satuan untuk puncak yang sangat simetris, dan nilainya meningkat selama “*tailing*” bertambah (lihat *Gambar 4*). Pada beberapa kasus, nilai yang kurang dari kesatuan dapat diamati. Simetri suatu puncak menjauh dari angka 1, integrasi, dan oleh karena itu presisi menjadi kurang dipercaya.

Perbandingan “*signal to noise*” (S/N) berguna untuk parameter kesesuaian sistem. S/N dapat dihitung sebagai berikut :

$$\frac{S}{N} = \frac{2H}{h}$$

H adalah tinggi puncak yang diukur dari puncak ke garis dasar yang telah dihitung dengan jarak  $\geq 5$  kali lebar setengah tinggi puncak dan h adalah perbedaan antara noise tertinggi dengan noise terendah yang diamati pada jarak lebih  $\geq 5$  kali lebar pada setengah tinggi puncak dan, apabila memungkinkan, kondisikan hal yang sama untuk daerah sekeliling puncak yang diinginkan (lihat *Gambar 5*).



**Gambar 5** Noise and chromatographic peak, components of the S/N ratio

Uji kesesuaian sistem ini dilakukan dengan cara mengumpulkan data dari penginjekan berulang larutan baku atau larutan lainnya yang telah ditetapkan dalam masing-masing monografi.

Spesifikasi dari penetapan parameter di dalam monografi tidak membatasi penggunaan dari kondisi operasional yang sesuai lainnya. Penetapan dibolehkan hanya ketika :

- Baku yang sesuai (termasuk baku pembanding) tersedia untuk semua senyawa yang digunakan dalam uji stabilitas; dan
- Larutan baku tersebut menunjukkan bahwa penetapan meningkatkan kualitas dari kromatogram yang memenuhi persyaratan kesesuaian.

Penetapan untuk sistem kromatografi dilakukan untuk memenuhi persyaratan kesesuaian tidak dibuat untuk mengganti kegagalan kolom atau kegagalan sistem.

Apabila pengaturan kondisi operasional penting dalam rangka memenuhi persyaratan kesesuaian, masing-masing hal dalam daftar berikut adalah variasi maksimal yang dapat dianggap, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi; perubahan ini bisa jadi membutuhkan data validasi tambahan. Untuk melakukan verifikasi terhadap kesesuaian sistem dengan kondisi baru, nilai karakteristik dari performa analitik sejenis dipengaruhi oleh perubahan. Pengaturan multipel dapat mempengaruhi secara kumulatif pada kinerja suatu sistem dan harus dipertimbangkan secara hati-hati sebelum diterapkan. Pengaturan terhadap komposisi fase gerak dalam elusi gradien tidak direkomendasikan. Apabila pengaturan dianggap penting, hanya perubahan kolom (bahan kemasan sama) atau pengaturan *dwel volume* direkomendasikan.

**pH fase gerak (KCKT)** pH suatu larutan dapar yang digunakan dalam pembuatan fase gerak dapat ditetapkan menjadi  $\pm 0,2$  satuan nilai atau rentang yang ditentukan.

**Kadar garam dalam dapar (KCKT)** Kadar garam yang digunakan dalam pembuatan larutan dapar untuk fase gerak dapat ditetapkan menjadi

$\pm 10\%$  apabila variasi pH yang diperbolehkan (lihat di atas) dicapai.

**Perbandingan komponen dalam fase gerak (KCKT)** Pengaturan berikut dilakukan pada komponen minor fase gerak (yang berkisar pada 50% atau kurang). Jumlah komponen dapat di atur dengan  $\pm 30\%$  dari komponen minor. Pada kenyataannya, perubahan terhadap komponen minor tidak dapat melebihi  $\pm 10\%$  (contohnya: berkaitan dengan jumlah fase gerak). Pengaturan dapat dibuat pada satu komponen minor dalam campuran *ternary*. Contoh dari pengaturan untuk campuran *binary* dan *ternary* seperti berikut:

#### **Campuran Binary**

*Perbandingan 50:50* 30% dari 50 adalah 15%, tapi ini melebihi perubahan maksimal yang dibolehkan dari  $\pm 10\%$  dalam komponen lain. Oleh karena itu, perbandingan fase gerak dapat diatur hanya pada rentang 40:60 sampai 60:40.

*Perbandingan 2:98* 30% dari 2 adalah 0,6%. Oleh karena itu, pengaturan maksimal yang dibolehkan adalah pada rentang 1,4:98,6 sampai 2,6:97,4.

#### **Campuran Ternary**

*Perbandingan 60:35:5* Untuk komponen kedua, 30% dari 35 adalah 10,5%, namun perubahan maksimal yang dibolehkan  $\pm 10\%$  dalam sejumlah komponen. Untuk komponen ketiga, 30% dari 5 adalah 1,5% pada semua kasus, jumlah yang cukup dari komponen pertama digunakan untuk menghasilkan total 100%. Oleh karena itu, rentang campuran adalah 50:45:5 sampai 70:25:5 atau 58,5:35:6,5 sampai 61,5:35:3,5 akan memenuhi persyaratan.

**Panjang gelombang pada detektor UV-Vis (KCKT)** Deviasi dari panjang gelombang yang ditentukan dalam prosedur tidak diperbolehkan. Prosedur ditentukan oleh pabrik pembuat detektor, atau prosedur validasi lainnya, yang digunakan untuk menverifikasi kesalahan dalam panjang gelombang detektor adalah, umumnya  $\pm 3$  nm.

#### **Fase diam**

*Panjang kolom (KG, KCKT)* Dapat diatur  $\pm 70\%$ .

*Diameter internal kolom (KCKT)* Dapat diatur apabila kecepatan linear dijaga konstan. Lihat laju alir (KCKT) di bawah.

*Diameter internal kolom (KG)* Dapat diatur  $\pm 50\%$  untuk KG.

*Ketebalan film (kolom kapiler KG)* Dapat diatur  $\pm 50\%$  sampai 100%.

**Ukuran partikel (KCKT)** Dapat dikurangi sebanyak 50%, tapi tidak dapat diperbanyak.

**Ukuran partikel (KG)** Berubah dari ukuran partikel yang besar ke yang kecil atau dari yang kecil

ke ukuran partikel yang lebih besar apabila memenuhi persyaratan kromatografi untuk kesesuaian sistem dan perbandingan perubahan ukuran partikel yang sama dipertahankan. Perbandingan perubahan ukuran partikel didefinisikan sebagai diameter dari partikel terbesar dibagi dengan diameter partikel terkecil.

**Laju alir (KG)** Dapat diatur sebanyak  $\pm 50\%$ .

**Laju alir (KCKT)** Jika ukuran kolom diubah, laju alir dapat diatur dengan menggunakan rumus:

$$F_2 = F_1 \frac{I_2 d_2^2}{I_1 d_1^2}$$

$F_1$  adalah laju alir yang ditunjukkan dalam monografi dalam ml per menit;  $F_2$  adalah laju alir yang telah diatur, dalam ml per menit;  $I_1$  adalah panjang kolom yang sesuai dengan monografi,  $I_2$  adalah panjang kolom yang digunakan,  $d_1$  adalah diameter dalam kolom yang sesuai dalam monografi,  $d_2$  adalah diameter dalam kolom yang digunakan. Sebagai tambahan, laju alir dapat diatur sampai dengan  $\pm 50\%$ .

**Volume injeksi (KCKT)** Volume injeksi dapat diubah selama memenuhi presisi dan limit deteksi; tidak ada penambahan volume dibolehkan.

#### **Volume injeksi dan volume split (KG)**

Volume injeksi dan volume split dapat disesuaikan apabila deteksi dan keberulangan memuaskan.

**Suhu kolom (KCKT)** Suhu kolom dapat diatur sebanyak  $\pm 10^\circ$ . Suhu kolom disarankan untuk meningkatkan kontrol dan keterulangan waktu retensi.

**Suhu oven (KG)** Suhu oven dapat diatur sebanyak  $\pm 10\%$ .

**Program suhu oven (KG)** Pengaturan suhu dapat diatur sesuai dengan pernyataan diatas. Ketika suhu yang telah ditetapkan harus dipertahankan atau ketika suhu harus diubah dari nilai satu ke nilai lainnya, pengaturan sebanyak 20% dibolehkan.

Kecuali jika dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, parameter kesesuaian sistem ditentukan dari puncak analit. Nilai yang diukur,  $R$ , atau  $R_f$ , atau  $R_s$  untuk sampel suatu zat tidak berbeda jauh dengan nilai yang diperoleh dari senyawa pembanding dan campuran. Waktu retensi relatif terdapat dalam monografi untuk tujuan hanya informasi untuk membantu dalam identifikasi puncak. Tidak ada kriteria penerimaan yang dipakai dalam waktu retensi relatif.

Uji kesesuaian sistem digunakan untuk memastikan keefektifan sistem operasional. Yang mana harus dilakukan pada uji ini. Membuat injeksi suatu preparasi yang tepat dibutuhkan untuk memperlihatkan kesesuaian sistem yang cukup (seperti yang digambarkan dalam bagian metode sistem kromatografi dalam monografi).

Preparasi dapat berupa preparasi larutan baku atau larutan yang mengandung jumlah analit yang diketahui dan beberapa penambahan bahan-bahan (misalnya eksipien atau pengotor) yang digunakan dalam mengontrol sistem analisis. Ketika terjadi perubahan signifikan dalam sistem kromatografi (peralatan, komponen fase gerak, atau komponen lainnya) atau pereaksi kritikal, uji kesesuaian sistem harus dilakukan kembali. Tidak ada analisis sampel diterima kecuali telah dilakukan uji kesesuaian sistem.

### KUANTITASI

Selama kuantitasi, abaikan puncak yang disebabkan oleh pelarut ataupun pereaksi atau muncul karena adanya fase gerak ataupun matriks sampel.

Dalam rentang linier, luas puncak dan tinggi puncak biasanya sebanding untuk kuantitasi elusi suatu senyawa. Luas puncak dan tinggi puncak biasanya diukur dengan cara integrator elektronik tapi dapat juga ditentukan dengan cara pendekatan klasikal. Luas puncak umumnya digunakan tapi bisa jadi tidak akurat apabila terjadi interferensi. Komponen yang diukur dipisahkan dari beberapa komponen yang bercampur. Puncak yang “*tailing*” dan “*fronting*” dikurangi, dan pengukuran puncak yang berekor dengan puncak lainnya dihindari apabila dimungkinkan.

Walaupun perbandingan suatu puncak pengotor dengan lainnya dalam suatu kromatogram dari suatu baku pada kadar yang sama lebih disukai, uji pengotor bisa juga berdasarkan pengukuran respon puncak dimana pengotor diperlihatkan sebagai persentase dari luas suatu puncak obat. Baku bisa jadi obat itu sendiri atau level yang berhubungan dengan itu, misalnya, 0,5% pengotor, dianggap sama dengan respon puncak. Ketika pengotor harus ditentukan dengan sangat pasti, gunakan baku dari pengotor itu sendiri atau lakukan faktor koreksi berdasarkan respons relatif pengotor terhadap komponen utama.

**Metode baku eksternal** Analisis kuantitatif dari konsentrasi suatu komponen ditentukan dengan cara membandingkan respon yang dihasilkan oleh larutan sampel dengan respons dihasilkan oleh larutan baku.

**Metode baku internal** Jumlah yang sama dari baku internal dimasukkan ke dalam larutan sampel dan larutan baku. Baku internal yang dipilih tidak

bereaksi dengan bahan yang diuji, stabil, terpisah dari analit, dan tidak mengandung pengotor dengan waktu retensi yang sama dengan analit. Konsentrasi suatu analit ditentukan dengan cara membandingkan rasio luas puncak dan tinggi puncak analit dengan baku internal dalam larutan baku.

**Prosedur normalisasi** Persentase kandungan suatu komponen dihitung dengan cara menentukan luas puncak yang dimaksud dengan total luas dari semua puncak yang ada, kecuali puncak yang dihasilkan karena adanya pengaruh pelarut atau perekasi, atau muncul karena adanya fase gerak ataupun matriks sampel, dan puncak yang berada di bawah limit deteksi yang semuanya dapat diabaikan.

**Prosedur kalibrasi** Hubungan antara pengukuran atau evaluasi “*signal*” y dan kuantitasi (misalnya kadar, bobot), dengan senyawa x ditentukan, dan fungsi kalibrasi dihitung. Hasil analisis dihitung dari pengukuran “*signal*” atau evaluasi “*signal*” suatu analit dan posisinya dari kurva kalibrasi.

Pada uji untuk pengotor pada metode baku eksternal, ketika pengenceran larutan sampel digunakan untuk perbandingan, dan prosedur normalisasi, adanya faktor koreksi ditunjukkan dalam monografi (misalnya ketika faktor respon di luar rentang 0,8–1,2).

Ketika uji pengotor menentukan total jumlah pengotor atau adanya penentuan kuantitatif suatu pengotor, pilihan pengaturan yang tepat dan integrasi yang tepat untuk integrasi luas puncak adalah penting, dalam beberapa uji, batas pada atau di bawah dimana puncak bisa diabaikan umumnya 0,05%. Selanjutnya batas pengaturan dari sistem pengumpulan data sesuai dengan setidaknya setengah dari batas. Integrasi luas puncak pada beberapa pengotor yang tidak sepenuhnya terpisah dari puncak utama, sebaiknya berdasarkan ekstrapolasi lembah terhadap lembah (*tangential skim*).

### KOLOM KROMATOGRAFI

Daftar isi kolom (L), fase (G) dan penyangga (S) berikut ini merupakan acuan bagi pemakai kromatograf. *[Catatan Ukuran partikel dalam daftar ini merupakan ukuran yang umum digunakan. Apabila diperlukan ukuran partikel yang lain, umumnya yang lebih halus, maka ukuran tersebut dinyatakan pada masing-masing monografi. Untuk suatu kategori isi kolom atau fase yang tercantum dalam daftar di bawah ini, tersedia berbagai kolom. Apabila kondisi kromatografi perlu dinyatakan secara lebih spesifik maka hal itu dinyatakan pada masing-masing monografi.]*

### Isi Kolom

*L1* Oktadesil silana terikat secara kimiawi pada partikel mikro silika berpori atau partikel mikro keramik, dengan diameter 3-10  $\mu\text{m}$ , atau batang silika monolitik.

*L2* Oktadesil silana terikat secara kimiawi pada silika gel dengan porositas permukaan yang diatur dan terikat pada suatu inti bulat padat diameter 30-50  $\mu\text{m}$ .

*L3* Partikel silika berpori, diameter 5-10  $\mu\text{m}$ .

*L4* Silika gel dengan porositas permukaan yang diatur dan terikat pada suatu inti bulat padat, diameter 30-50  $\mu\text{m}$ .

*L5* Alumina dengan porositas permukaan yang diatur, dan terikat pada suatu inti bulat padat, diameter 30-50  $\mu\text{m}$ .

*L6* Penukar kation kuat berupa polimer fluorokarbon tersulfonasi dilapiskan pada suatu inti bulat padat, diameter 30-50  $\mu\text{m}$ .

*L7* Oktilsilana terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 1,7-10  $\mu\text{m}$ .

*L8* Suatu lapisan monomolekuler aminopropilsilana yang terikat secara kimiawi pada penyangga silika gel yang berpori seluruhnya, diameter 3-10  $\mu\text{m}$ .

*L9* Silika gel tak beraturan, ukuran 3-10  $\mu\text{m}$ , yang seluruhnya berpori dan diberi lapisan penukar kation yang bersifat asam kuat dan terikat secara kimiawi.

*L10* Gugus nitril yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3-10  $\mu\text{m}$ .

*L11* Gugus fenil yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 1,7-10  $\mu\text{m}$ .

*L12* Suatu penukar anion kuat untuk isi kolom yang dibuat dari amina kuarterner yang terikat secara kimiawi pada inti silika bulat padat, diameter 30-50  $\mu\text{m}$ .

*L13* Trimetilsilana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3-10  $\mu\text{m}$ .

*L14* Silika gel, diameter 5-10  $\mu\text{m}$ , dengan lapisan penukar anion amonium kuarterner yang bersifat basa kuat dan terikat secara kimiawi.

*L15* Heksilsilana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3-10  $\mu\text{m}$ .

*L16* Dimetilsilana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 5-10  $\mu\text{m}$ .

*L17* Resin penukar kation kuat yang terdiri dari kopolimer ikatan silang stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk hidrogen, diameter 7-11  $\mu\text{m}$ .

*L18* Gugus amino dan siano yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3-10  $\mu\text{m}$ .

*L19* Resin penukar kation kuat yang terdiri dari kopolimer ikatan silang stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk kalsium, diameter lebih kurang 9  $\mu\text{m}$ .

*L20* Gugus dihidroksipropil yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 5-10  $\mu\text{m}$ .

*L21* Suatu kopolimer stirena-divinilbenzena berbentuk bulat yang kaku, diameter 5-10  $\mu\text{m}$ .

*L22* Resin penukar kation terbuat dari gel polistiren yang berpori dengan gugus asam sulfonat, ukuran lebih kurang 10  $\mu\text{m}$ .

*L23* Resin penukar anion terbuat dari gel polimetakrilat atau poliakrilat berpori dengan gugus amonium kuarterner, ukuran lebih kurang 10  $\mu\text{m}$ .

*L24* Gel hidrofil setengah kaku yang terdiri dari polimer vinil, dengan beberapa gugus hidroksi pada permukaan matriks, diameter 32-63  $\mu\text{m}$ .

*L25* Isi kolom dengan kemampuan untuk memisahkan senyawa-senyawa dengan bobot molekul 100 hingga 5000 (ditentukan sebagai polietilen oksida), yang dipakai untuk polimer larut air yang bersifat netral, anionik dan kationik. Yang sesuai untuk digunakan adalah resin polimetakrilat yang mempunyai ikatan silang dengan eter polihidroksil (permukaannya mengandung sedikit sisa gugus fungsi karboksil).

*L26* Butil silana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3-10  $\mu\text{m}$ .

*L27* Partikel silika berpori, diameter 30-50  $\mu\text{m}$ .

*L28* Suatu penyangga multifungsi, yang terdiri dari substrat silika berbentuk bulat, dengan tingkat kemurnian tinggi, ukuran 100 Angstrom, yang terikat dengan gugus fungsi anion (amina) disamping fungsi fase terbalik C8 konvensional.

*L29* Partikel polibutadiena-alumina berbentuk bulat (gamma alumina, fase balik, persen bobot karbon rendah), diameter 5  $\mu\text{m}$  dengan volume pori 80 Angstrom.

*L30* Etil silana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3-10  $\mu\text{m}$ .

*L31* Resin penukar anion kuat, amina kuarterner, selektif terhadap hidroksida, terikat pada partikel lateks pada inti partikel makro pori dengan diameter inti 8,5  $\mu\text{m}$  dengan ukuran pori 2000 angstrom mengandung ikatan silang etil-vinil benzena dengan divinilbenzena 55%.

*L32* Suatu penukar ligan kiral untuk isi kolom kompleks kovalensi tembaga L-prolina yang terikat secara tidak teratur pada partikel silika, diameter 5-10  $\mu\text{m}$ .

*L33* Kolom berisi silika berbentuk bulat dan diproses untuk memberikan stabilitas pH dengan kapasitas pemisahan molekul dekstran berukuran 4.000-500.000 Da.

*L34* Resin penukar kation kuat yang terdiri dari ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk garam Pb, diameter lebih kurang 9  $\mu\text{m}$ .

*L35* Silika berbentuk bulat yang distabilisasi dengan zirkonium dan disalut dengan satu fase lapisan

molekul hidrofilik (tipe diol) berpori dengan ukuran 150 Å.

*L36* Turunan 3,5 dinitrobenzoil dari L-fenilglisin yang terikat secara kovalen pada aminopropil silika yang berukuran 5 µm

*L37* Gel polimetakrilat dengan kapasitas pemisahan molekul protein berukuran 2.000-40.000 Da.

*L38* Kolom eksklusi ukuran berisi basa metakrilat untuk zat uji yang larut dalam air.

*L39* Gel polimetakrilat hidrofilik dari resin bulat yang berpori seluruhnya.

*L40* Partikel silika berpori dengan diameter 5-20 µm yang dilapisi selulosa tris 3-5-dimetilfenilkarbamat

*L41* α<sub>1</sub> Asam glikoprotein yang tidak bergerak pada partikel silika bulat dengan diameter 5 µm.

*L42* Gugus oktilsilana dan oktadesilsilana yang terikat secara kimia pada partikel silika berpori, diameter 5 µm.

*L43* Gugus pentafluorofenil yang terikat secara kimia pada partikel silika oleh propil *spacer*, diameter 5-10µm.

*L44* Penyangga multifungsional yang berisi substrat silika bulat dengan kemurnian tinggi 60 Å, yang terikat dengan penukar kation, asam sulfonat, dalam fase balik konvensional C8.

*L45* Beta siklodekstrin yang terikat pada partikel silika berpori, diameter lebih kurang 10 µm

*L46* Substrat polistirena/divinilbenzena yang teraglomerasi pada butiran lateks amonium kuarternar, diameter 10 µm.

*L47* Substrat mikropori penukar anion berkapasitas tinggi yang dibuat berfungsi dengan gugus trimetilamina diameter 8 µm.

*L48* Polistirena dengan ikatan silang tersulfonasi dengan butiran mikro penukar anion berpori, dengan lapisan luar submikron, diameter 15 µm.

*L49* Kolom fase balik yang berisi partikel zirkonia bulat berpori dengan lapisan tipis polibutadiena dengan diameter 3-10 µm.

*L50* Resin multifungsional dengan fase balik yang berfungsi sebagai penahan penukar anion kuat, berisi 55% ikatan silang etilvinilbenzena dengan polimer divinilbenzena, diameter 3-15 µm, dan luas permukaan tidak kurang dari 350 m<sup>2</sup> per gram. Substrat disalut dengan partikel lateks yang difungsikan dengan ammonium kuarternar berisi ikatan silang stirena-divinilbenzena.

*L51* Partikel silika bulat, disalut dengan amilosa tris 3,5-dimetilfenilkarbamat, diameter 5-10 µm.

*L52* Resin penukar kation kuat yang terbuat dari silika berpori dengan gugus sulfopropil, diameter 5µm sampai 10µm.

*L53* Resin penukar kation lemah terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena 55% dengan kopolimer divinil benzena, diameter 3 µm sampai 15 µm. Substrat merupakan permukaan dengan tambahan monomer difungsikan dengan asam karboksilat dan/atau asam fosfat. Kapasitas tidak kurang dari 500 µEq per kolom.

*L54* Kolom eksklusi ukuran yang terbuat dari ikatan kovalen dekstran dengan ikatan silang kuat butiran agarosa, diameter lebih kurang 13 µm.

*L55* Resin penukar kation kuat yang terbuat dari silika berpori yang dilapisi dengan kopolimer asam maleat-polibutadiena, diameter lebih kurang 5 µm.

*L56* Propilsilana yang terikat secara kimia pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 µm sampai 10 µm.

*L57* Ovomukoid yang diketahui sebagai protein kiral yang terikat secara kimia pada partikel silika, diameter lebih kurang 5 µm dan ukuran pori 120Å.

*L58* Resin penukar kation kuat yang terdiri dari ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk garam natrium, diameter 7µm sampai 11 µm.

*L59* Kolom berisi silika-basa bulat (10 µm) dan dibuat dengan karakterisasi hidrofilik dan stabilitas pH yang mempunyai kapasitas pemisahan protein dengan berat molekul 10 sampai 500 kDa.

*L60* Silika gel bulat berpori dengan diameter 3 µm sampai 5 µm yang permukaannya dimodifikasi dengan ikatan kovalen gugus palmitamido-propil dan "endcapped".

*L61* Resin penukar anion kuat selektif terhadap hidroksida terdiri dari ikatan silang kuat pada inti partikel mikropori, ukuran 13 µm, pori berukuran tidak kurang dari 10Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena dengan lapisan lateks yang tersusun dari butiran mikro berukuran 85 nm, terikat dengan ion alkanol ammonium kuarternar 6%.

*L62* Fase silana C30 terikat pada silika bulat yang berpori seluruhnya, diameter 3µm sampai 15µm.

*L63* Glikopeptida teikoplanin terhubung melalui ikatan kovalen ganda pada partikel silika bulat dengan diameter 100 Å unit.

*L64* Resin penukar anion basa kuat yang terbuat dari 8% ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena dengan gugusan amonium kuarternar dalam bentuk klorida, dengan diameter 45 sampai 180 µm.

*L65* Resin penukar kation asam kuat yang terbuat dari 8% ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena tersulfonasi dengan gugus asam sulfonat dalam bentuk hidrogen dengan diameter 45 sampai 250 µm.

*L66* Eter mahkota berlapis substrat gel silika dengan ukuran partikel 5 µm. Sisi aktif adalah (S)-18-mahkota-6-eter.

*L67* Kopolimer vinil alkohol berpori dengan gugus alkil C18 terikat dengan gugus hidroksil polimer, dengan diameter 2 sampai 10 µm.

*L68* Silika "spherical" berpori, dengan diameter 10 µm atau kurang, permukaan secara kovalen dimodifikasi dengan gugus alkil amida dan tidak "endcapped".

*L69* Substrat etilvinilbenzena/divinilbenzena yang teraglomerasi dengan partikel lateks yang

difungsikan pada amonium kuarterner, dengan diameter 6,5  $\mu\text{m}$ .

L70 Silika dengan diameter 5  $\mu\text{m}$  berlapis selulosa tris(fenil karbamat).

L71 Polimetakrilat “spherical” dan “rigid” dengan diameter 4-6  $\mu\text{m}$ .

L72 (S)-fenilglisin dan urea 3,5-dinitroanilin berhubungan secara kovalen terikat dengan silika.

L73 Partikel polidivinilbenzena “spherical” dan “rigid”, dengan diameter 5-10  $\mu\text{m}$ .

L74 Resin penukar anion kuat terbuat dari inti ikatan silang partikel makropori yang tinggi dengan diameter 7  $\mu\text{m}$ , ukuran pori rata-rata 100 Å unit terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena dan lapisan pertukaran anion dengan tambahan pada permukaan, yang difungsikan dengan ion alkil amonium kuartener.

L75 *Bovine Serum Albumin* (BSA) yang diketahui sebagai protein kiral, terikat secara kimia pada partikel silika, diameter lebih kurang 7  $\mu\text{m}$  dan ukuran pori 300Å.

L76 Basis silika, bahan penukar kation lemah, dengan diameter 5  $\mu\text{m}$ . Substrat adalah asam maleat-polibutadiena terpolimer di permukaan untuk menghasilkan asam karboksilat fungsional. Kapasitas tidak kurang dari 29  $\mu\text{Eq}$  per kolom.

L77 Resin penukar kation lemah terdiri dari etilvinilbenzena, 55% terikat silang dengan kopolimer divinilbenzena, dengan diameter 6-9  $\mu\text{m}$ . Substrat adalah permukaan dengan penambahan gugus asam karboksilat fungsional. Kapasitas tidak kurang dari 500  $\mu\text{Eq}$  per kolom (4 mm  $\times$  25 cm).

L78 Ligan silan yang terdiri dari fase balik (rantai alkil yang lebih panjang dari C8) dan gugus fungsional penukar anion (gugus amino primer, sekunder, tersier, atau kuartener) terikat secara kimiawi pada silika berpori atau tidak berpori atau mikropartikel keramik, dengan diameter 1,0-50  $\mu\text{m}$ , atau batang monolitik.

L79 *Human Serum Albumin* (HSA) yang diketahui sebagai protein kiral, terikat secara kimia pada partikel silika, diameter lebih kurang 5  $\mu\text{m}$ .

L80 Partikel silika porous dengan berlapis selulosa tris(4-metilbenzoat), diameter lebih kurang 5  $\mu\text{m}$ .

#### Fase

G1 Minyak dimetilpolisiloksan

G2 Gom dimetilpolisiloksan

G3 Fenil 50%- metilpolisiloksan50%

G4 Poliester dietilen glikol suksinat

G5 3-sianopropilpolisiloksan

G6 Trifluoropropilmetilpolisiloksan

G7 3-sianopropil 50%- fenilmetilsilikon50%

G8 bis (3-sianopropil) 80%- 3-sianopropil fenilpolisiloksan 20% (persen menyatakan substitusi molar)

G9 Metilvinilpolisiloksan

G10 Poliamida yang dibentuk dengan mereaksikan asam C36 asam dikarboksilat dengan 1,3-di-4-

piperidilpropan dan piperidin dalam perbandingan molekul 1,00: 0,90: 0,20.

G11 Poliester bis(2-etilheksil)sebakat.

G12 Poliester fenildietanolamina suksinat.

G13 Sorbitol

G14 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 950 sampai 1050)

G15 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 3000 sampai 3700)

G16 Senyawa polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 15.000). Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari polietilen glikol dengan suatu ikatan diepoksida.

G17 Fenil 75%- metilpolisiloksan25%

G18 Polialkilen glikol

G19 Fenil 25% - sianopropil 25% - metilsilikon50%.

G20 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 380 sampai 420).

G21 Neopentil glikol suksinat.

G22 Bis(2-etilheksil)ftalat.

G23 Polietilen glikol adipat.

G24 Diisodesil ftalat.

G25 Senyawa polietilen glikol TPA. Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari suatu polietilen glikol dan suatu diepoksida yang diesterkan dengan asam tereftalat.

G26 2-sianoetil 25%- metilpolisiloksan75%

G27 Fenil 5%- metilpolisiloksan95%

G28 Fenil 25%- metilpolisiloksan75%

G29 3,3'-Tiodipropionitril

G30 Tetraetilen glikol dimetil eter

G31 Nonilfenoksipoli(etilenoksi)etanol (panjang rantai etilenoksi rata-rata 30); Nonoksinol 30.

G32 Fenilmetil 20%- dimetilpolisiloksan80%

G33 Karboran 20%- metilsilikon80%

G34 Poliester dietilen glikol suksinat yang dibuat stabil dengan asam fosfat.

G35 Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari suatu polietilen glikol dan suatu diepoksida yang diesterkan dengan asam nitroterftalat.

G36 Vinil 1%- fenilmetilpolisiloksan5%

G37 Poliimida

G38 Fase G1 yang mengandung sejumlah kecil persentase penghambat pembentukan faktor ikutan.

G39 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 1500)

G40 Etilenglikol adipat

G41 Fenilmetildimetilsilikon (tersubstitusi fenil sebanyak 10%)

G42 Fenil 35%-dimetilpolisiloksan 65% (persen menyatakan substitusi molar)

G43 Sianopropilfenil 6%-dimetilpolisiloksan 94% (persen menyatakan substitusi molar).

G44 Petrolatum hidrokarbon berbobot molekul rendah 2%dan 1% larutan kalium hidroksida .

G45 Divinilbenzena-etilen glikol-dimetilakrilat

G46 Sianopropilfenil 14%- metilpolisiloksan86%

G47 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 8000)



G48 Sianopolisiloksan berikatan silang sebagian dan bersifat sangat polar.

### Penyangga

*[Catatan Jika tidak disebutkan lain, ukuran yang dimaksud adalah 80 mesh sampai 100 mesh atau sebagai alternatif 100 mesh sampai 120 mesh.]*

*S1A* Tanah silika untuk kromatografi gas, yang telah diflukskalsinasikan dengan jalan mencampurkan diatomit dengan natrium karbonat serta dikalsinasikan diatas suhu 900°. Tanah silika tersebut dicuci dengan asam, kemudian dicuci dengan air sampai netral, tetapi tidak dicuci dengan basa. Tanah silika itu dapat disilanisasikan dengan jalan diberi perlakuan dengan suatu pereaksi, seperti dimetildiklorosilan, untuk menutupi gugus silanol yang terdapat pada permukaan. Jika tidak disebutkan lain dalam monografi, yang dimaksudkan adalah penyangga yang tersilanisasi.

*SLAB* Tanah silika seperti yang disebutkan di atas dicuci dengan asam dan basa. Jika tidak disebutkan lain dalam monografi, yang dimaksudkan adalah penyangga yang tersilanisasi.

*S1C* Penyangga yang terbuat dari bata tahan api yang dihancurkan serta dikalsinasikan atau dibakar dengan pengikat tanah liat diatas suhu 900°, diikuti pencucian memakai asam, dan dapat disilanisasikan.

*S1NS* Tanah silika tanpa perlakuan.

*S2* Kopolimer stirena-divinilbenzena dengan luas permukaan nominal kurang dari 50 m<sup>2</sup> per g dan diameter pori rata-rata 0,3 µm sampai 0,4 µm.

*S3* Kopolimer dari etildivinilbenzena dan divinilbenzena dengan luas permukaan nominal 500 m<sup>2</sup> sampai 600 m<sup>2</sup> per g dan diameter pori rata-rata 0,0075 µm

*S4* Kopolimer stirena-divinilbenzena dengan gugus -O- dan -N aromatik, yang mempunyai luas permukaan nominal 400 m<sup>2</sup> sampai 600 m<sup>2</sup> per g dan diameter pori rata-rata 0,0076 µm.

*S5* Polimer tetrafluoroetilen dengan bobot molekul tinggi dan ukuran 40 mesh sampai 60 mesh.

*S6* Kopolimer stirena-divinilbenzena dengan luas permukaan nominal 250 m<sup>2</sup> sampai 350 m<sup>2</sup> per g dan diameter pori rata-rata 0,0091 µm.

*S7* Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 12 m<sup>2</sup> per g.

*S8* Kopolimer 4-vinil-piridin dan stirenadivinilbenzena.

*S9* Polimer berpori dari 2,6-difenil-p-fenilen oksida.

*S10* Kopolimer berikatan silang akrilonitril dan divinilbenzena yang bersifat sangat polar.

*S11* Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 100 m<sup>2</sup> per g, yang dimodifikasi dengan sedikit vaselin dan senyawa polietilen glikol.

*S12* Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 100 m<sup>2</sup> per g.



# **PEREAKSI, INDIKATOR, DAN LARUTAN**



## PEREAKSI, INDIKATOR DAN LARUTAN

### Pereaksi Baru

**Asam trifluoroasetat P**  $C_2HF_3O_2$ ; BM 114,02; [76-05-1]. Mengandung tidak kurang dari 99%.

*Pemerian* Cairan tidak berwarna.

*Kelarutan* Bercampur dengan eter, aseton, etanol, benzena, karbon tetraklorida dan heksan.

*Penetapan kadar* Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 25 ml air dan 25 ml *etanol P*. Titrasi dengan *natrium klorida 0,1 N LV*. Tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

*Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 11,40 mg  $C_2HF_3O_2$*

**Asetilena P**  $C_2H_2$ ; BM 26,04; [74-86-2]; murni pereaksi.

**Dapar No 1** Timbang 2 g *kalium fosfat dibasa P* dalam dan 8 g *kalium fosfat monobasa P* masukkan dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan asam fosfat 18 N atau kalium hidroksida 10 N. Sterilkan.

**4'- Hidroksiasetofenon P**  $C_8H_8O_2$ ; BM 136,15 [99-93-4]; murni pereaksi.

*Pemerian* Serbuk abu- abu.

*Suhu lebur* Lebih kurang 109°.

**Fenetil alkohol P**  $C_8H_{10}O$ ; BM 122,16; [60-12-8]; murni pereaksi.

**Kalium besi(III) sianida LP** Larutkan 1 g *kalium besi(III) sianida P* dalam 10 ml air. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

**Kalium klorida P**  $KCl$ ; BM 74,55; [7447-40-7]; murni pereaksi.

**L-Isoleusin P** Asam (2S,3S)-2-Amino-3 metilpentanoat;  $C_6H_{13}NO_2$ ; BM 131,17 [73-32-5] Gunakan tingkatan yang sesuai.

**Natrium metaperiodat P**  $NaIO_4$ ; BM 213,89; [7790-28-5]; murni pereaksi.

**Natrium dokusat P**  $C_{20}H_{37}NaO_7S$ ; BM 444,56; [577-11-7]; murni pereaksi.

**Pankreatin P** [8049-47-6]; murni pereaksi.

**Perak nitrat LP** Larutkan 4,2 g *perak nitrat P* dalam 100 ml air (lebih kurang 0,25 N.).

**Polioksietilen 10 lauril eter P**  $C_{32}H_{66}O_{11}$ ; BM 626,86; [6540-99-4]; murni pereaksi.

**Tembaga(II) sulfat pentahidrat P**  $CuO_4S.5H_2O$ ; BM 249,61; murni pereaksi.

**Tembaga(II) nitrat P**  $Cu(NO_3)_2$ ; BM 187,5; [3251-23-8]; murni pereaksi. Dapat berbentuk trihidrat dan heksahidrat.

### Pereaksi Dengan Perubahan

**Asam d-10-kamforsulfonat P**  $C_{11}H_{16}O_4S$ ; BM 232,30; [3144-16-9]; murni pereaksi.

**Butil asetat P**  $CH_3COO(CH_2)_3CH_3$ ; BM 116,16; [123-86-4]; murni pereaksi.

**Oktadesilsilana P** [18623-11-5] Pereaksi ini terjadi "in situ" dengan mereaksikan bahan penyangga kolom dengan zat sililasi seperti oktadesil triklorosilan.



# INDEKS





## INDEKS SUPLEMEN II FI V

### A

Albendazol, tablet, 2163  
Alopurinol, tablet, 2164  
Amfetamin sulfat, tablet, 2165  
Amitriptilin hidroklorida, 2166  
Amoksisilin, 2168  
Artemeter, 2170  
Artemeter dan lumefantrin, tablet, 2173  
Artemeter, injeksi, 2172  
Artesunat, 2175  
Artesunat untuk injeksi, 2177  
Asam aminosalisilat, 2178  
Asam aminosalisilat, tablet, 2180  
Asam salisilat, salep, 2181  
Azitromisin, 2181

### B

Benzatin benzilpenisilin suspensi, 2185  
Benzatin benzilpenisilin, injeksi suspensi, 2185  
Besi(II) fumarat dan asam folat, tablet, 2186  
Besi(II) glukonat, tablet, 2187  
Besi(II) sulfat, larutan oral, 2188  
Besi(II) sulfat, tablet, 2189  
Buspiron hidroklorida, 2189

### D

Daktinomisin untuk injeksi, 2191  
Deferoksamin mesilat, 2192  
Deksametason, gel, 2193  
Desoksimetason, gel, 2194  
Desoksimetason, krim, 2195  
Desoksimetason, salep, 2196  
Digoksin, 2197  
Digoksin, injeksi, 2198  
Digoksin, larutan oral, 2199  
Diltiazem hidroklorida, tablet, 2200  
Dinatrium edetat, tetes mata, 2201  
Domperidon maleat, 2202  
Domperidon, tablet, 2203

### E

Efavirenz, 2204  
Efavirenz, kapsul, 2207  
Etambutol hidroklorida, 2209  
Etambutol hidroklorida, tablet, 2211  
Etionamida, 2212  
Etionamida, tablet, 2213

### F

Famotidin, 2213  
Fenitoin, tablet kunyah, 2215  
Fenofibrat, kapsul, 2216  
Flukonazol, 2219  
Flukonazol, injeksi, 2222  
Flukonazol, tablet, 2225  
Fluosinolon asetonida, krim, 2227  
Fluosinolon asetonida, salep, 2228

### G

Gel  
Deksametason, 2193  
Desoksimetason, 2194  
Klindamisin fosfat, 2256  
Gemsitabin hidroklorida, 2229  
Gemsitabin, injeksi untuk, 2230  
Glibenklamida, 2232  
Glibenklamida, tablet, 2234  
Gliserin, 2238  
Gliserin, larutan oral, 2240  
Gliserin, tetes mata, 2241  
Griseofulvin, tablet, 2241

### H

Hidrokortison asetat, 2243

### I

Injeksi  
Artemeter, 2172  
Artesunat untuk, 2177  
Daktinomisin untuk, 2191  
Digoksin, 2198  
Flukonazol, 2222  
Gemsitabin untuk, 2230

Kalium klorida dalam natrium klorida, 2248  
K apreomisin untuk, 2254  
Klonidin, 2261  
Lidokain hidroklorida dan epinefrin, 2291  
Meropenem untuk, 2310  
Natrium nitroprusida untuk, 2320  
Irbesartan dan hidroklorotiazida, tablet, 2244  
Isoniazid, 2246  
Isoniazid, tablet, 2247

### K

Kalium klorida dalam injeksi natrium klorida, 2248  
Kalsium karbonat, suspensi oral, 2250  
Kalsium karbonat, tablet, 2251  
Kalsium pantotenat, 2252  
K apreomisin sulfat, 2253  
K apreomisin untuk injeksi, 2254  
Kapsul  
Efavirenz, 2207  
Fenofibrat, 2216  
Klindamisin hidroklorida, 2260  
Kloramfenikol, 2264  
Sefaleksin, 2335  
Tetrasiklin hidroklorida, 2347  
Kaptopril, tablet, 2255  
Klindamisin fosfat, gel, 2256  
Klindamisin fosfat, larutan topikal, 2257  
Klindamisin fosfat, suspensi topikal, 2258  
Klindamisin hidroklorida, 2258  
Klindamisin hidroklorida, kapsul, 2260  
Klonidin, injeksi, 2261  
Klopidogrel bisulfat, 2262  
Kloramfenikol, kapsul, 2264  
Klorfeniramin maleat, 2265  
Klorfeniramin maleat, tablet, 2266  
Klotrimazol, 2266  
Klozapin, 2268

Klozapin, tablet, 2270

Krim

Desoksimetason, 2195

Fluosinolon asetonida, 2227

## L

Lamivudin dan zidovudin,  
tablet, 2272

Lamivudin, tablet, 2271

Lanzoprazol, 2275

Larutan oral

Besi(II) sulfat, 2188

Digoksin, 2199

Gliserin, 2240

Levofloksasin, 2282

Larutan topikal

Klindamisin fosfat, 2257

Levamisol hidroklorida, tablet,  
2277

Levodopa, 2278

Levofloksasin, 2279

Levofloksasin, larutan oral,  
2282

Levofloksasin, tablet, 2283

Levonorgestrel dan etinil  
estradiol, tablet, 2286

Levotiroksin natrium, 2287

Lidokain hidroklorida dan  
epinefrin, injeksi, 2291

Lopinavir, 2292

Lopinavir dan ritonavir, 2294

Lorazepam, 2297

Lorazepam, tablet, 2299

Losartan kalium, tablet, 2301

Lumefantrin, 2304

## M

Mentol, 2306

Merkaptopurin, tablet, 2308

Meropenem untuk injeksi, 2310

Metildopa, 2312

Metildopa, tablet, 2313

Metoklopramid hidroklorida,  
2314

Moksifloksasin hidroklorida,  
2316

Moksifloksasin, tetes mata,  
2317

## N

Natrium nitroprusida untuk  
injeksi, 2320

Neomisin sulfat dan polimiksin  
B sulfat, salep mata, 2321

Neomisin sulfat dan polimiksin  
B sulfat, tetes mata, 2321

Neomisin sulfat, polimiksin B  
sulfat, dan basitrasin zink,  
salep Mata, 2322

Neomisin sulfat, polimiksin B  
sulfat, dan deksametason,  
tetes mata suspensi, 2323

Neomisin sulfat, polimiksin B  
sulfat, dan hidrokortison,  
tetes telinga, 2324

Nikotinamida, tablet, 2324

Nitroglicerol encer, 2325

## O

Omeprazol, tablet lepas tunda,  
2326

Ondansetron, tablet, 2328

## P

Parasetamol dan kafein, tablet,  
2332

## S

Salep

Asam salisilat, 2181

Desoksimetason, 2196

Fluosinolon asetonida, 2228

Salep mata

Neomisin sulfat dan  
polimiksin B sulfat, 2321

Salep Mata

Neomisin sulfat, polimiksin B  
sulfat, dan basitrasin zink,  
2322

Sefaleksine, 2333

Sefaleksine hidroklorida, 2334

Sefaleksine untuk suspensi oral,  
2336

Sefaleksine, kapsul, 2335

Sefaleksine, tablet, 2336

Sefazolin, 2337

Sefazolin natrium, 2339

Siprofloksasin, tablet, 2341

Siproheptadin hidroklorida,  
2342

Spirolakton, 2344

Sulfadiazin, tablet, 2345

Sulfametoksazol dan trimetoprim,  
tablet, 2346

Suspensi

Kalsium karbonat oral, 2250

Klindamisin fosfat topikal,  
2258

Sefaleksine untuk oral, 2336

## T

Tablet

Albendazol, 2163

Alopurinol, 2164

Amfetamin Sulfat, 2165

Artemeter dan lumefantrin,  
2173

Asam aminosalisilat, 2180

Besi(II) fumarat dan asam  
folat, 2186

Besi(II) glukonat, 2187

Besi(II) sulfat, 2189

Diltiazem hidroklorida, 2200

Domperidon, 2203

Etambutol hidroklorida, 2211

Etionamida, 2213

Flukonazol, 2225

Glibenklamida, 2234

Griseofulvin, 2241

Irbesartan dan  
hidroklorotiazida, 2244

Isoniazid, 2247

Kalsium karbonat, 2251

Kaptopril, 2255

Klorfeniramin maleat, 2266

Klozapin, 2270

Lamivudin, 2271

Lamivudin dan zidovudin,  
2272

Levamisol hidroklorida, 2277

Levofloksasin, 2283

Levonorgestrel dan etinil

estradiol, 2286

Lopinavir dan ritonavir, 2294

Lorazepam, 2299

Losartan kalium, 2301

Merkaptopurin, 2308

Metildopa, 2313

Nikotinamida, 2324

Ondansetron, 2328  
Parasetamol dan kafein, 2332  
Sefaleksín, 2336  
Siprofloksasin, 2341  
Sulfadiazin, 2345  
Sulfametoksazol dan  
trimetoprim, 2346  
Tablet kunyah  
Fenitoin, 2215  
Tablet lepas tunda  
Omeprazol, 2326  
Tetes mata  
Dinatrium edetat, 2201  
Gliserin, 2241  
Moksifloksasin, 2317  
Neomisin sulfat dan  
polimiksin B sulfat, 2321  
Neomisin sulfat, polimiksin B  
sulfat, dan deksametason  
suspensi, 2323  
Tetes telinga  
Neomisin sulfat, polimiksin B  
sulfat, dan hidrokortison,  
2324  
Tetrasiklin hidroklorida, kapsul,  
2347

## V

Vinkristin sulfat, 2348

