



11/17-01-11

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

**KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 2012/MENKES/SK/XII/2010**

**TENTANG
PEMBERLAKUAN SUPLEMEN KEDUA (II) FARMAKOPE INDONESIA EDISI IV**

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang** : a. bahwa sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan tuntutan peningkatan mutu obat, perlu memberlakukan Suplemen Kedua (II) Farmakope Indonesia Edisi IV;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pemberlakuan Suplemen Kedua (II) Farmakope Indonesia Edisi IV;
- 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. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1262/MENKES/SK/XII/1995 tentang Pemberlakuan Farmakope Indonesia Edisi IV;



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1144/MENKES/PER/VIII/2010 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan;
7. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1390/MENKES/SK/IX/2010 tentang Pembentukan Panitia Suplemen Kedua (II) Farmakope Indonesia Edisi IV;

MEMUTUSKAN :

Menetapkan :

**KESATU : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG
PEMBERLAKUAN SUPLEMEN KEDUA (II) FARMAKOPE
INDONESIA EDISI IV.**

**KEDUA : Mengesahkan dan memberlakukan Suplemen Kedua (II)
Farmakope Indonesia Edisi IV sebagaimana dimaksud Diktum
Kesatu sebagaimana tercantum dalam Lampiran Keputusan
ini.**

KETIGA : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 31 Desember 2010



MENTERI KESEHATAN,

Endang Rahayu Sedyaningsih

ENDANG RAHAYU SEDYANINGSIH



SUPLEMEN III

FARMAKOPE
INDONESIA

EDISI
IV
2010

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

DAFTAR ISI

	Halaman
Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI tentang Pemberlakuan Suplemen Kedua (II) Farmakope Indonesia Edisi IV	
Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI tentang Pembentukan Panitia Suplemen Kedua (II) Farmakope Indonesia Edisi IV	
Surat Keputusan Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan tentang Panitia Pelaksana Suplemen Kedua (II) Farmakope Indonesia Edisi IV	
Kata Pengantar	1608
Daftar Isi	1609
Simbol Yang Menunjukkan Perubahan Pada Farmakope	1610
Daftar Monografi	1611
Daftar Lampiran	1613
Daftar Perubahan	1613
1. Monografi Baru	1613
2. Monografi dengan Perubahan	1614
3. Lampiran Baru	1620
4. Lampiran dengan Perubahan	1620
Monografi	1621
Lampiran	1831
Pereaksi	1858
Indeks	1859

SIMBOL YANG MENUNJUKKAN PERUBAHAN PADA FARMAKOPE

Simbol diberikan pada awal dan akhir masing-masing perubahan. Tabel berikut menunjukkan jenis simbol dan perubahan yang digunakan pada Farmakope Indonesia.

Jenis perubahan teks	Simbol
Perubahan	▣ teks yang ditambahkan atau yang diubah ▣
Penghilangan	▣ ▣
Penambahan	▣ teks yang ditambahkan ▣

Setiap perubahan diawali dengan simbol ▣ dan diakhiri dengan simbol ▣. Jika terdapat simbol ▣ ▣, berarti terdapat teks yang dihilangkan. Jika terdapat perubahan pada suatu parameter maka pada awal parameter yang diubah dituliskan kata **Perubahan:** dengan diawali simbol ▣ pada awal perubahan dan diakhiri dengan simbol ▣ pada akhir perubahan. Jika terdapat penambahan parameter, dituliskan kata **Tambahan persyaratan:** dengan diawali simbol ▣ pada awal parameter dan diakhiri dengan simbol ▣ pada akhir parameter. Untuk parameter yang dihilangkan pada awal parameter dituliskan **Dihilangkan:** dengan diawali simbol ▣ pada awal parameter dan diakhiri dengan simbol ▣ pada akhir parameter. Untuk penambahan monografi pada awal monografi dituliskan **Tambahan monografi** diawali dengan simbol ▣ pada awal monografi dan diakhiri dengan simbol ▣ pada akhir monografi.

DAFTAR MONOGRAFI

1. Albendazol	1621	57. Larutan Oral Deksklorfeniramin Maleat	1667
2. Tablet Alopurinol	1621	58. Dekstran 40	1667
3. Amantadin Hidroklorida	1622	59. Dekstrometorfan	1671
4. Amikasin	1622	60. Dekstrometorfan Hidrobromida	1672
5. Amikasin Sulfat	1623	61. Larutan Oral Dekstrometorfan Hidrobromida	1672
6. Injeksi Amikasin Sulfat	1624	62. Dekstrosa	1673
7. Amitriptilin Hidroklorida	1624	63. Injeksi Dekstrosa	1673
8. Amlodipin Besilat	1626	64. Demeklosiklin Hidroklorida	1673
9. Amodiakuin Hidroklorida	1627	65. Kapsul Demeklosiklin Hidroklorida	1674
10. Tablet Amodiakuin Hidroklorida	1628	66. Diazepam	1675
11. Amoksisilin	1629	67. Injeksi Diazepam	1676
12. Tablet Amoksisilin	1630	68. Tablet Diazepam	1677
13. Ampisilin	1631	69. Dibukain Hidroklorida	1677
14. Kapsul Ampisilin	1632	70. Didanosin	1677
15. Ampisilin untuk Suspensi Oral	1632	71. Didanosin untuk Larutan Oral	1679
16. Asam Aminokaproat	1632	72. Dietilkarbamazin Sitrat	1680
17. Asam Folat	1632	73. Tablet Dietilkarbamazin Sitrat	1681
18. Asam Mefenamat	1633	74. Dietilstilbestrol	1682
19. Kapsul Asam Mefenamat	1634	75. Difenhidramin Hidroklorida	1682
20. Asetazolamida	1634	76. Larutan Oral Difenhidramin Hidroklorida	1683
21. Asetazolamida untuk Injeksi	1634	77. Injeksi Difenhidramin Hidroklorida	1683
22. Tablet Asetazolamida	1635	78. Difenoksilat Hidroklorida	1684
23. Asetilsistein	1635	79. Tablet Digoksin	1684
24. Asebutolol Hidroklorida	1636	80. Dihidroergotamin Mesilat	1685
25. Kapsul Asebutolol Hidroklorida	1637	81. Dihidrostreptomisin Sulfat	1685
26. Tablet Asebutolol Hidroklorida	1639	82. Diklofenak Kalium	1686
27. Aseton	1639	83. Tablet Diklofenak Kalium	1687
28. Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat	1640	84. Diltiazem Hidroklorida	1688
29. Salep Asiklovir	1640	85. Dimenhidrinat	1688
30. Atropin Sulfat	1641	86. Tablet Dimenhidrinat	1689
31. Tablet Atropin Sulfat	1642	87. Doksisisiklin	1690
32. Tablet Azatioprin	1642	88. Doksisisiklin Hiklat	1691
33. Azitromisin	1642	89. Kapsul Doksisisiklin Hiklat	1692
34. Kapsul Azitromisin	1645	90. Tablet Doksisisiklin Hiklat	1693
35. Azitromisin untuk Suspensi Oral	1646	91. Doksorubisin Hidroklorida	1693
36. Basitrasin	1647	92. Doksorubisin Hidroklorida untuk Injeksi	1694
37. Zink Basitrasin	1649	93. Dopamin Hidroklorida	1695
38. Betahistin Hidroklorida	1650	94. Injeksi Dopamin Hidroklorida	1695
39. Betametason Natrium Fosfat	1652	95. Injeksi Epinefrin	1696
40. Betametason Valerat	1652	96. Tablet Estrogen Terkonjugasi	1697
41. Bisoprolol Fumarat	1653	97. Tablet Etambutol Hidroklorida	1699
42. Tablet Bisoprolol Fumarat	1654	98. Fenofibrat	1700
43. Bromheksin Hidroklorida	1655	99. Gabapentin	1701
44. Bromokriptin Mesilat	1656	100. Kapsul Gabapentin	1703
45. Tablet Bromokriptin Mesilat	1657	101. Gemfibrozil	1705
46. Budesonid	1658	102. Tablet Gemfibrozil	1706
47. Buprenorfin Hidroklorida	1660	103. Gentamisin Sulfat	1707
48. Daktinomisin	1661	104. Injeksi Gentamisin Sulfat	1708
49. Dapson	1661	105. Salep Gentamisin Sulfat	1708
50. Daunorubisin Hidroklorida	1662	106. Salep Mata Gentamisin Sulfat	1708
51. Deferoksamin Mesilat	1662	107. Tetes Mata Gentamisin Sulfat	1708
52. Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi	1663	108. Glibenklamida	1708
53. Deksametason	1663		
54. Deksametason Asetat	1664		
55. Deksametason Natrium Fosfat	1665		
56. Deksbromfeniramin Maleat	1666		

109. Gliklazida	1710	158. Ofloksasin	1779
110. Tablet Gliklazida	1711	159. Tablet Ofloksasin	1780
111. Glimepirida	1712	160. Pankreatin	1782
112. Tablet Glimepirida	1714	161. Pankuronium Bromida	1782
113. Griseofulvin	1715	162. Larutan Oral Parasetamol	1784
114. Hidroklorotiazida	1716	163. Suspensi Oral Parasetamol	1784
115. Tablet Hidroklorotiazida	1718	164. Pentoksifilin	1785
116. Krim Hidrokinon	1719	165. Pirasetam	1786
117. Hidrokortison Asetat	1719	166. Tablet Prometazin Hidroklorida	1787
118. Salep Hidrokortison	1720	167. Ramipril	1788
119. Hiosin Butilbromida	1721	168. Repaglinida	1790
120. Ibuprofen	1722	169. Tablet Repaglinida	1792
121. Suspensi Oral Ibuprofen	1723	170. Ribavirin	1794
122. Tablet Ibuprofen	1725	171. Ritonavir	1795
123. Irbesartan	1726	172. Tablet Salbutamol	1797
124. Tablet Irbesartan	1728	173. Sefaklor untuk Suspensi Oral	1798
125. Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazida	1729	174. Sefamandol Nafat	1799
126. Isosorbid Dinitrat Encer	1730	175. Sefamandol Nafat untuk Injeksi	1800
127. Tablet Isosorbid Dinitrat	1730	176. Sefazolin	1801
128. Kalsitriol	1731	177. Injeksi Sefazolin	1802
129. Ketorolak Trometamin	1733	178. Sefazolin Natrium	1803
130. Injeksi Ketorolak Trometamin	1734	179. Seftazidim untuk Injeksi	1804
131. Tablet Ketorolak Trometamin	1735	180. Seftizoksim Natrium	1806
132. Klaritromisin	1736	181. Injeksi Seftizoksim	1807
133. Klaritromisin untuk Suspensi Oral	1738	182. Seftizoksim untuk Injeksi	1808
134. Tablet Klaritromisin	1739	183. Sefuroksim Aksetil	1809
135. Tablet Lepas Lambat Klaritromisin	1740	184. Tablet Sefuroksim Aksetil	1810
136. Klomipramin Hidroklorida	1743	185. Tetes Hidung Silometazolin Hidroklorida	1811
137. Klopidoqrel Bisulfat	1745	186. Spiramisin	1812
138. Tablet Klopidoqrel Bisulfat	1747	187. Tablet Spironolakton	1814
139. Kapsul Klordiazepoksid Hidroklorida dan Klidinium Bromida	1749	188. Sulbaktam Natrium	1815
140. Tablet Kolkhisin	1751	189. Tablet Sulfadoksin dan Pirimetamin	1816
141. Levodopa	1752	190. Tenoksikam	1817
142. Tablet Levonorgestrel dan Etnil Estradiol	1753	191. Terbutalin Sulfat	1818
143. Lisinopril	1754	192. Tablet Terbutalin Sulfat	1819
144. Tablet Lisinopril	1755	193. Tetrakain Hidroklorida	1819
145. Kapsul Loperamida Hidroklorida	1757	194. Tetrasiklin	1820
146. Tablet Loperamida Hidroklorida	1758	195. Tiamin Hidroklorida	1820
147. Losartan Kalium	1759	196. Tablet Tiamin Hidroklorida	1820
148. Tablet Losartan Kalium	1760	197. Tiamin Mononitrat	1820
149. Meloksikam	1763	198. Tobramisin	1821
150. Suspensi Oral Meloksikam	1765	199. Trimetoprim	1821
151. Tablet Meloksikam	1768	200. Vekuronium Bromida	1822
152. Tablet Medroksiprogesteron Asetat	1769	201. Verapamil Hidroklorida	1824
153. Mometason Furoat	1771	202. Injeksi Verapamil Hidroklorida	1825
154. Krim Mometason Furoat	1772	203. Tablet Verapamil Hidroklorida	1816
155. Nevirapin	1773	204. Vinblastin Sulfat	1826
156. Suspensi Oral Nevirapin	1774	205. Vinkristin Sulfat	1829
157. Tablet Nevirapin	1777	206. Warfarin Natrium	1829

DAFTAR LAMPIRAN

1. Uji Reaktivitas secara Biologi In-Vivo <251>	1832
2. Uji Batas Logam Berat <371>	1838
3. Osmolalitas dan Osmolaritas <941>	1842
4. Uji Disolusi <1231>	1844
5. Validasi Prosedur dalam Farmakope < 1381 >	1852
6. Verifikasi Prosedur dalam Farmakope <1382>	1857

DAFTAR PERUBAHAN

MONOGRAFI BARU

1. Albendazol	45. Ketorolak Trometamin
2. Amlodipin Besilat	46. Injeksi Ketorolak Trometamin
3. Amodiakuin Hidroklorida	47. Tablet Ketorolak Trometamin
4. Tablet Amodiakuin Hidroklorida	48. Klaritromisin
5. Tablet Amoksisilin	49. Suspensi Oral Klaritromisin
6. Asebutolol Hidroklorida	50. Tablet Klaritromisin
7. Kapsul Asebutolol Hidroklorida	51. Tablet Lepas Lambat Klaritromisin
8. Tablet Asebutolol Hidroklorida	52. Klomipramin Hidroklorida
9. Salep Asiklovir	53. Klopidoqrel Bisulfat
10. Azitromisin	54. Tablet Klopidoqrel Bisulfat
11. Kapsul Azitromisin	55. Kapsul Klordiazepoksid Hidroklorida dan Klidinium Bromida
12. Azitromisin untuk Suspensi Oral	56. Tablet Kolkhisin
13. Betahistin Hidroklorida	57. Tablet Levonorgestrel dan Etilin Estradiol
14. Bisoprolol Fumarat	58. Lisinopril
15. Tablet Bisoprolol Fumarat	59. Tablet Lisinopril
16. Bromheksin Hidroklorida	60. Kapsul Loperamida Hidroklorida
17. Budesonid	61. Tablet Loperamida Hidroklorida
18. Buprenorfin Hidroklorida	62. Losartan Kalium
19. Larutan Oral Deksklorfeniramin Maleat	63. Tablet Losartan Kalium
20. Didanosin	64. Tablet Medroksiprogesteron Asetat
21. Didanosin untuk Larutan Oral	65. Meloksikam
22. Larutan Oral Difenhidramin Hidroklorida	66. Suspensi Oral Meloksikam
23. Diklofenak Kalium	67. Tablet Meloksikam
24. Tablet Diklofenak Kalium	68. Mometason Furoat
25. Tablet Doksisiklin Hiklat	69. Krim Mometason Furoat
26. Injeksi Epinefrin	70. Nevirapin
27. Tablet Estrogen Terkonjugasi	71. Suspensi Oral Nevirapin
28. Fenofibrat	72. Tablet Ncvirapin
29. Gabapentin	73. Ofloksasin
30. Kapsul Gabapentin	74. Tablet Ofloksasin
31. Tablet Gemfibrozil	75. Pentoksifilin
32. Gliklazida	76. Pirasetam
33. Tablet Gliklazida	77. Tablet Prometazin Hidroklorida
34. Glimepirida	78. Ramipril
35. Tablet Glimepirida	79. Repaglinida
36. Krim Hidrokinon	80. Tablet Repaglinida
37. Salep Hidrokortison	81. Ribavirin
38. Hiosin Butilbromida	82. Ritonavir
39. Suspensi Oral Ibuprofen	83. Tablet Salbutamol
40. Irbesartan	84. Sefaklor untuk Suspensi Oral
41. Tablet Irbesartan	85. Sefamandol Nafat
42. Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazida	86. Sefamandol Nafat untuk Injeksi
43. Tablet Isosorbid Dinitrat	87. Sefazolin
44. Kalsitriol	88. Tetes Hidung Silometazolin Hidroklorida
88. Injeksi Sefazolin	97. Spiramisin
89. Sefazolin Natrium	98. Tablet Spironolakton
90. Seftazidim untuk Injeksi	

91. Seftizoksim Natrium
 92. Injeksi Seftizoksim
 93. Seftizoksim untuk Injeksi
 94. Sefuroksim Aksetil
 95. Tablet Sefuroksim Aksetil

99. Sulbaktam Natrium
 100. Tablet Sulfadoksin dan Pirimetamin
 101. Tenoksikam
 102. Tablet Terbutalin Sulfat
 103. Vekuronium Bromida

MONOGRAFI DENGAN PERUBAHAN

Tablet Alopurinol

Baku pembanding
Disolusi

Amantadin Hidroklorida

Kemurnian kromatografi (tambahan)

Amikasin

BM
Baku pembanding
Identifikasi
Rotasi jenis
Penetapan kadar

Amikasin Sulfat

BM
Baku pembanding
Rotasi Jenis
Penetapan kadar
Penandaan (tambahan)

Injeksi Amikasin Sulfat

Baku pembanding
Identifikasi
Penetapan kadar

Amitriptilin Hidroklorida

BM
Batas kadar
Baku pembanding
Identifikasi
Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (hilangkan)
Senyawa sejenis (tambahan)
Penetapan kadar

Amoksisilin

BM
Batas kadar
Baku pembanding
Dimetilanilin
Syarat lain (tambahan)

Penandaan (tambahan)

Ampisilin

BM
Batas kadar
Baku pembanding
Endotoksin bakteri (tambahan)
Sterilitas (tambahan)
Susut pengeringan (hilangkan)
Air (tambahan)
Dimetilanilin
Penandaan (tambahan)

Kapsul Ampisilin

Baku pembanding
Susut pengeringan (hilangkan)
Air (tambahan)
Penandaan (tambahan)

Ampisilin untuk Suspensi Oral

Baku pembanding
Volume terpindahkan (tambahan)
Penandaan (tambahan)

Asam Aminokaproat

Batas kadar
Baku pembanding
Wadah dan penyimpanan

Asam Folat

Batas kadar
Baku pembanding
Kemurnian kromatografi (tambahan)
Penetapan kadar

Asam Mefenamat

Baku pembanding
Identifikasi
Cemaran umum (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (tambahan)
Penetapan kadar

Kapsul Asam Mefenamat

Baku pembanding
Disolusi (tambahan)

Asetazolamida

Baku pembanding
Identifikasi
Sulfat
Sterilitas (tambahan)
Wadah dan penyimpanan

Asetazolamida untuk Injeksi

Batas kadar
Baku pembanding
Wadah dan penyimpanan

Tablet Asetazolamida

Baku pembanding
Disolusi
Wadah dan penyimpanan

Asetilsistein

BM
Baku pembanding
Jarak lebur (hilangkan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Aseton

Batas kadar
Kelarutan
Identifikasi
Air
Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)
Penetapan kadar

Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat

Pelepasan obat (hilangkan)
Disolusi (tambahan)

Atropin Sulfat

BM
Baku pembanding
Identifikasi
Suhu lebur

Tablet Atropin Sulfat

Baku pembanding
Penetapan kadar

Tablet Azatioprin

Disolusi

Basitrasin

Batas kadar
Baku pembanding
Identifikasi
Sisa pemijaran (tambahan)
Komposisi (tambahan)
Syarat lain (tambahan)

Zink Basitrasin

Batas kadar
Baku pembanding
Identifikasi
Sterilitas (tambahan)
Komposisi (tambahan)
Penandaan

Betametason Natrium Fosfat

BM
Baku pembanding
Penetapan kadar

Betametason Valerat

BM
Baku pembanding
Kemurnian kromatografi (tambahan)

Bromokriptin Mesilat

Baku pembanding
Senyawa sejenis (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (tambahan)

Tablet Bromokriptin Mesilat

Baku pembanding
Disolusi
Senyawa sejenis
Penandaan (tambahan)

Daktinomisin

BM
Susut pengeringan

Dapson

Batas kadar
Baku pembanding
Penetapan kadar

Daunorubisin Hidroklorida

BM
Baku pembanding
Penetapan kadar

Deferoksamin Mesilat

Batas kadar
Baku pembanding
Syarat lain (tambahan)
Penandaan (tambahan)

Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi

Batas kadar
Baku pembanding
Larutan terkonstitusi
Penetapan kadar

Deksametason

Cemaran umum (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (tambahan)

Deksametason Asetat

BM
Baku pembanding
Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (tambahan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan
Penandaan (tambahan)

Deksametason Natrium Fosfat

Baku pembanding
Deksametason bebas
Kemurnian kromatografi (tambahan)
Penetapan kadar

Deksibromfeniramin Maleat

Baku pembanding
Identifikasi

Dekstran 40

CAS reg.no (tambahan)
Batas kadar
Baku pembanding (tambahan)
Identifikasi
Kejernihan larutan (hilangkan)
Warna larutan (tambahan)
Rotasi jenis
Pirogen (hilangkan)
Endotoksin bakteri (tambahan)
Keamanan (tambahan)
pH
Klorida (hilangkan)
Logam berat
Nitrogen
Senyawa mereduksi (hilangkan)
Alkohol dan senyawa sejenis (tambahan)
Susut pengeringan

Sulfat (tambahan)

Sisa pemijaran (hilangkan)
Kekentalan intrinsik dekstran 40 (hilangkan)
Kekentalan intrinsik fraksi molekul tinggi (hilangkan)
Kekentalan intrinsik fraksi molekul rendah (hilangkan)
Cemaran antigenik
Distribusi bobot molekul, bobot dan jumlah rata-rata bobot molekul (tambahan)
Wadah dan penyimpanan

Dekstrometorfan

Baku pembanding
Pemerian
N,N-Dimetilanilin

Dekstrometorfan Hidrobromida

BM
Baku pembanding
Rotasi optik
N,N-Dimetilanilin
Penetapan kadar

Larutan Oral Dekstrometorfan Hidrobromida

Batas kadar
Baku pembanding
Keseragaman sediaan (tambahan)
Volume terpindahkan (tambahan)
Penetapan kadar

Dekstrosa

Rotasi jenis
Penandaan (tambahan)

Injeksi Dekstrosa

Baku pembanding (tambahan)
pH
Penetapan kadar
Penandaan (tambahan)

Demeklosiklin Hidroklorida

BM
Baku pembanding
Identifikasi
Penetapan kadar

Kapsul Demeklosiklin Hidroklorida

Baku pembanding
Identifikasi
Penetapan kadar

Diazepam

Batas kadar
Baku pembandingan
Senyawa sejenis
Penetapan kadar

Injeksi Diazepam

Baku pembandingan
Penetapan kadar

Tablet Diazepam

Baku pembandingan
Penetapan kadar

Dibukain Hidroklorida

Baku pembandingan
Identifikasi

Dietilkarbamazin Sitrat

Batas kadar
Baku pembandingan
Kemurnian kromatografi (tambahan)
Penetapan kadar

Tablet Dietilkarbamazin Sitrat

Baku pembandingan
Disolusi
Kemurnian kromatografi (tambahan)
Penetapan kadar

Dietilstilbestrol

Baku pembandingan
Identifikasi
Cemaran senyawa organik mudah menguap
(hilangkan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Difenhidramin Hidroklorida

Baku pembandingan
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Injeksi Difenhidramin Hidroklorida

Baku pembandingan
Endotoksin bakteri (tambahan)

Difenoksilat Hidroklorida

BM
Baku pembandingan
Identifikasi

Tablet Digoksin

Baku pembandingan
Identifikasi
Disolusi

Dihidroergotamin Mesilat

Baku pembandingan
Penetapan kadar

Dihidrostreptomisin Sulfat

Baku pembandingan
Syarat lain (tambahan)

Diltiazem Hidroklorida

Batas kadar
Baku pembandingan

Dimenhidrinat

Batas kadar
Baku pembandingan
Identifikasi

Tablet Dimenhidrinat

Baku pembandingan
Identifikasi
Keseragaman sediaan
Kandungan 8-kloroteofilin
Penetapan kadar

Doksisiklin

BM
Baku pembandingan
Kelarutan
Senyawa sejenis (tambahan)
Penetapan kadar

Doksisiklin Hiklat

Baku pembandingan
Air
Senyawa sejenis (tambahan)
Syarat lain (tambahan)
Penetapan kadar
Penandaan (tambahan)

Kapsul Doksisiklin Hiklat

Baku pembandingan
Air
Penetapan kadar

Dokso rubisin Hidroklorida

Batas kadar
Baku pembandingan
Sifat hablur
Zat hipotensif (hilangkan)
Kemurnian kromatografi
Sisa pelarut
Wadah dan penyimpanan
Penandaan (tambahan)

Dokso rubisin Hidroklorida untuk Injeksi

Baku pembandingan
pH
Air

Dopamin Hidroklorida

Baku pembandingan
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Injeksi Dopamin Hidroklorida

Baku pembandingan
Penetapan kadar
Penandaan (tambahan)

Tablet Etambutol Hidroklorida

Penetapan kadar

Gemfibrozil

BM
Baku pembandingan
Senyawa sejenis (tambahan)
Kemurnian kromatografi (hilangkan)

Gentamisin Sulfat

Baku pembandingan
Batas metanol (tambahan)
Syarat lain (tambahan)
Penandaan (tambahan)

Injeksi Gentamisin Sulfat

Baku pembandingan
Endotoksin bakteri

Salep Gentamisin Sulfat

Batas kadar
Baku pembandingan
Air

Salep Mata Gentamisin Sulfat

Baku pembandingan
Air (hilangkan)
Penetapan potensi (hilangkan)
Syarat lain (tambahan)

Tetes Mata Gentamisin Sulfat

Baku pembandingan
Syarat lain

Glibenklamida

Pemerian
Kelarutan
Identifikasi
Suhu lebur
Logam berat
Senyawa sejenis
Sisa pemijaran
Penetapan kadar

Griseofulvin

Baku pembandingan
Penetapan kadar

Hidroklorotiazida

BM
Baku pembandingan
Susut pengeringan
Klorida
4-Amino-6-kloro-1,3-benzenadisulfonamida
(hilangkan)
Senyawa sejenis (tambahan)
Penetapan kadar

Tablet Hidroklorotiazida

4-Amino-6-kloro-1,3-benzenadisulfonamida
(hilangkan)
Senyawa sejenis (tambahan)
Penetapan kadar

Hidrokortison Asetat

Baku pembandingan
Cemaran umum (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (tambahan)
Penetapan kadar

Ibuprofen

Kemurnian kromatografi
Senyawa sejenis C ibuprofen (tambahan)
Penetapan kadar

Tablet Ibuprofen

Disolusi
Air
Senyawa sejenis C ibuprofen (tambahan)
Penetapan kadar

Isosorbid Dinitrat Encer

Penetapan kadar

Levodopa

Batas kadar
Baku pembanding
Identifikasi
Senyawa sejenis
Penetapan kadar

Pankreatin

Batas kadar
Baku pembanding
Batas mikroba

Pankuronium Bromida

BM
Batas kadar
Pemerian
Kelarutan
Baku pembanding
Identifikasi
Kejernihan larutan (tambahan)
Warna larutan (tambahan)
Rotasi jenis
Susut pengeringan (hilangkan)
Air
Senyawa sejenis
Wadah dan penyimpanan

Larutan Oral Parasetamol

Baku pembanding
Keseragaman sediaan (tambahan)
Volume terpindahkan (tambahan)
Wadah dan penyimpanan

Suspensi Oral Parasetamol

Baku pembanding
pH
Keseragaman sediaan (tambahan)
Volume terpindahkan (tambahan)
Batas 4-aminofenol (tambahan)
Penetapan kadar
Wadah dan penyimpanan

Terbutalin Sulfat

Baku pembanding
3,5-Dihidroksi- ω -tert-butilaminoasetofenon sulfat (hilangkan)
Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)
Kemurnian kromatografi (tambahan)
Penetapan kadar

Tetrakain Hidroklorida

BM
Baku pembanding

Syarat lain (tambahan)

Penandaan (tambahan)

Tetrasiklin

Nama kimia
BM
Identifikasi
Rotasi jenis (tambahan)
Logam berat (tambahan)
Penandaan (tambahan)

Tiamin Hidroklorida

Baku pembanding
Kemurnian kromatografi (tambahan)

Tablet Tiamin Hidroklorida

Baku pembanding
Waktu hancur (hilangkan)
Disolusi (tambahan)

Tiamin Mononitrat

Baku pembanding
Kemurnian kromatografi (tambahan)

Tobramisin

Baku pembanding
Kemurnian kromatografi (tambahan)

Trimetoprim

Baku pembanding
Cemaran secara kromatografi (dihilangkan)
Kemurnian kromatografi (tambahan)

Verapamil Hidroklorida

BM
Batas kadar
Baku pembanding
Jarak lebur
Cemaran senyawa organik mudah menguap (hilangkan)
Kemurnian kromatografi
Wadah dan penyimpanan

Injeksi Verapamil Hidroklorida

Baku pembanding
Penetapan kadar verapamil hidroklorida dan batas senyawa sejenis (hilangkan)
Senyawa sejenis (tambahan)
Penetapan kadar (tambahan)

Tablet Verapamil Hidroklorida

Baku pembanding
Disolusi

*Penetapan kadar verapamil hidroklorida dan
batas senyawa sejenis (hilangkan)
Senyawa sejenis (tambahan)
Penetapan kadar (tambahan)*

Vinblastin Sulfat

*Baku pembanding
Senyawa sejenis
Syarat lain (tambahan)
Penandaan (tambahan)*

Vinkristin Sulfat

*Baku pembanding
Wadah dan penyimpanan*

Warfarin Natrium

*Baku pembanding
Identifikasi
Cemaran Senyawa Organik mudah menguap
(hilangkan)
Kemurnian kromatografi (tambahan)
Penetapan kadar
Penandaan (tambahan)*

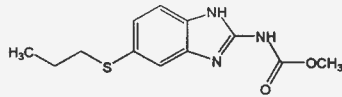
LAMPIRAN BARU

1. Validasi Prosedur dalam Farmakope <1381>
2. Verifikasi Prosedur dalam Farmakope <1382>

LAMPIRAN DENGAN PERUBAHAN

Uji Reaktivitas secara Biologi In-Vivo <251>
Uji Batas Logam Berat <371>
Osmolalitas dan Osmolaritas <941>
Uji Disolusi <1231>

MONOGRAFI

Tambahan monografi**ALBENDAZOL****Albendazole**

Metil 5-(propiltio)-2-benzimidazolkarbamat [54965-21-8]
 $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ BM 265,33

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

Pemerian Serbuk putih sampai kuning pucat.

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

Baku pembanding *Albendazol BPF1*.

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 *Albendazol BPF1*.

B. Harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Kemurnian kromatografi*.

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

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

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

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

Larutan baku Timbang sejumlah *Albendazol BPF1* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *asam asetat glasial P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

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

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

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Larutan baku 1* pada lempeng kromatografi silika gel dengan tebal

lapisan 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan mengering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Tidak satu pun bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama pada kromatogram *Larutan baku 1* (0,5%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 100 ml *asam asetat glasial P*, bila perlu hangatkan sampai larut. Dinginkan, tambahkan 1 tetes *biru oraset B LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai terjadi warna violet. Lakukan penetapan blangko.

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

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

TABLET ALOPURINOL**Allopurinol Tablets****Perubahan:**

Baku pembanding *Alopurinol BPF1*, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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 lebih kurang 40 mg *Alopurinol BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, sonikasi selama lebih kurang 2 menit, dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 10 menit. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* hingga kadar sama seperti larutan disolusi.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_5H_4N_4O$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan *Larutan baku* dalam media yang sama 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.

AMANTADIN HIDROKLORIDA

Amantadine Hydrochloride

Tambahan persyaratan:

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 500 mg adamantan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan diklorometan P sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Amantadin Hidroklorida BPF1*, masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan 20 ml *natrium hidroksida 5,0 N*, dan 18 ml *diklorometan P*, kocok selama 10 menit. Buang lapisan air, keringkan lapisan organik dengan penambahan *natrium sulfat anhidrat P*, dan biarkan beberapa saat hingga air benar-benar sudah tidak ada. Saring dan kumpulkan filtrat dalam labu tentukur 20-ml, tambahkan 0,2 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *diklorometan P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan 20 ml *natrium hidroksida 5,0 N*, dan 18 ml *diklorometan P*, kocok selama 10 menit. Buang lapisan air, keringkan bagian organik dengan penambahan *natrium sulfat anhidrat P*, dan biarkan beberapa saat hingga air benar-benar sudah tidak ada. Saring dan kumpulkan filtrat dalam labu tentukur 20-ml, tambahkan 0,2 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *diklorometan P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom leburan silika 0,53-mm x 30-m berisi bahan pengisi G27 dengan tebal lapisan 1,0-µm. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 4 ml per menit, dan "split rate" lebih kurang 200 ml per menit dengan perbandingan "split" 50:1. Suhu awal kolom 70° selama 5 menit, kemudian naikkan secara linier 10° per menit hingga 250° dan pertahankan selama 17 menit. Pertahankan suhu injektor pada 220° dan detektor pada 300°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk adamantan dan amantadin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara adamantan dan amantadin tidak kurang dari 20; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{R_i}{R_s} \right) \left(\frac{W_s}{W_u} \right)$$

R_i adalah perbandingan respons puncak masing-masing cemaran terhadap adamantan dari *Larutan uji*; *R_s* adalah perbandingan respons puncak amantadin terhadap respons puncak adamantan dari *Larutan baku*; *W_s* adalah bobot *Amantadin Hidroklorida BPF1* dalam mg, yang digunakan dalam *Larutan baku*; dan *W_u* adalah bobot zat dalam mg, yang digunakan dalam *Larutan uji*.

AMIKASIN

Amikacin

Perubahan:

C₂₂H₄₃N₅O₁₃

BM 585,60

Perubahan:

Baku perbandingan Amikasin BPF1, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya pada tempat sejuk. *Kanamisin Sulfat BPF1*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya pada tempat sejuk.

Perubahan:

Identifikasi

A. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-amonium hidroksida P-kloroform P* (60:30:25).

Larutan baku Timbang sejumlah *Amikasin BPF1*, larutkan dalam air hingga kadar 6 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 6 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 3 µl *Larutan baku*, *Larutan uji* dan campuran dari sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang sesuai dan eluasi bersinambung selama 5½ jam dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, keringkan di udara, panaskan pada suhu 110° selama 15 menit. Segera tandai bercak dengan menyemprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* (1 dalam 100) dalam campuran *butanol P-piridina P* (100:1). Amikasin tampak sebagai bercak berwarna merah muda. Harga *R_f* dan warna bercak utama *Larutan uji* dan bercak utama campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

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

Perubahan:

Rotasi jenis <1081> Antara +97° dan +105°; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per ml.

Perubahan:

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

Fasa gerak Buat larutan *natrium hidroksida 0,115 N*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Amikasin BPFi* dan *Kanamisin Sulfat BPFi*, larutkan dalam air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,02 mg per ml dan 0,008 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amikasin BPFi* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, dengan elektroda emas, dan elektroda pembanding pH perak-perak klorida, kolom pelindung berisi bahan pengisi L47, dan kolom analisis 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L47. Detektor elektrokimia yang digunakan dengan model amperometrik dengan skala 300 nC, dengan hasil 1 V pada skala penuh, waktu kenaikan 0,5 detik, polaritas positif, potensial E = 0,04 V; t₁ = 200 ms; E₂ = 0,8 V; t₂ = 190 ms; E₃ = -0,8 V; t₃ = 190 ms. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif kanamisin dan amikasin berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak kanamisin dan puncak amikasin tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* 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%.

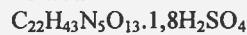
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, amikasin, C₂₂H₄₃N₅O₁₃, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$2500 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

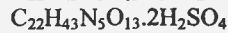
C adalah kadar *Amikasin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; E adalah kadar amikasin dalam µg per mg *Amikasin BPFi*; W adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

AMIKASIN SULFAT Amikacin Sulfate

Perubahan



^BBM 762,15.



^BBM 781,76.

Perubahan:

Baku pembanding *Amikasin BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat sejuk. *Kanamisin Sulfat BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya pada tempat sejuk.

Perubahan:

Rotasi jenis <1081> Antara +76° dan +84°; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per ml.

Perubahan:

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

^A**Fase gerak**, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amikasin*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, setara dengan 50 mg amikasin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml air dan kocok untuk melarutkan. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amikasin*.

Hitung jumlah dalam µg, amikasin, C₂₂H₄₃N₅O₁₃, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$2500 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Amikasin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; E adalah kadar amikasin dalam µg per mg *Amikasin BPFi*; W adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan:

^A**Penandaan** Pada etiket mencantumkan perbandingan molar amikasin terhadap asam sulfat adalah 1:2 atau 1:1,8.

INJEKSI AMIKASIN SULFAT

Amikacin Sulfate Injection

Perubahan:

Baku pembanding Amikasin BPF_I, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat sejuk. Kanamisin Sulfat BPF_I, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya pada tempat sejuk. Endotoksin BPF_I, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. ■

Perubahan:

Identifikasi

■A. Encerkan dengan air hingga kadar 6 mg per ml. Larutan yang diperoleh memenuhi syarat uji Identifikasi ■A₁ seperti yang tertera pada Amikasin.

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

Perubahan:

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

■Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar dalam Amikasin.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar dalam Amikasin.

Hitung jumlah dalam mg, amikasin, C₂₂H₄₃N₅O₁₃, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CE}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah amikasin dalam mg per ml injeksi yang tertera pada etiket; D adalah kadar amikasin dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per ml dan faktor pengenceran. ■

AMITRIPTILIN HIDROKLORIDA

Amitriptyline Hydrochloride

Perubahan:

C₂₀H₂₃N.HCl

■BM 313,86. ■

Perubahan:

Amitriptilin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari ■98,0% dan tidak lebih dari ■102,0%. ■

C₂₀H₂₃N.HCl dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Perubahan:

Baku pembanding Amitriptilin Hidroklorida BPF_I, lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Senyawa Sejenis A Amitriptilin BPF_I, (Dinbenzosuberone; [10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]siklohepten-5-on] (C₁₅H₁₂O BM 208,26). Senyawa Sejenis B Amitriptilin BPF_I, (amitriptinol; [5-[3-(dimetilamino)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]siklohepten-5-ol] (C₂₀H₂₅O BM 295,42). Siklobenzaprin Hidroklorida BPF_I, lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dan Nortriptilin Hidroklorida BPF_I, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya. ■

Perubahan:

Identifikasi

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

Hilangkan persyaratan:

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

Hilangkan persyaratan:

■Kemurnian kromatografi

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Amitriptilin Hidroklorida BPF_I, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran Larutan baku dalam metanol P hingga kadar 400; 200; 160; 80; 40 µg per ml.

Pengenceran	Kadar (µg/ml)	Persentase terhadap zat uji
A (1 dalam 2)	400	1,0
B (1 dalam 4)	200	0,5
C (1 dalam 5)	160	0,4
D (1 dalam 10)	80	0,2
E (1 dalam 20)	40	0,1

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam metanol P hingga kadar 40 mg per ml.

Prosedur Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Pada lempeng kromatografi silika gel, tolokkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan uji dan Enceran larutan baku pada jarak yang sama. Biarkan totolan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah di jenuhkan dengan fase gerak kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (135:15:1) hingga

merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan bercak lain selain bercak utama dalam *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku* [Catatan Abaikan bercak yang berada pada titik penolatan]. Tidak terdapat bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* yang lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku B* (0,5%). Jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku A* (1,0%). Abaikan bercak dari larutan uji yang lebih kecil atau kurang intensif dari bercak utama *Larutan baku E* (0,1%).

Tambahan persyaratan:

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A Amitriptilin	0,35	0,05
Senyawa sejenis B Amitriptilin	0,52	0,15
Nortriptilin hidro klorida	0,60	0,15
Siklobenzaprin hidro klorida	0,76	0,15
Amitriptilin hidro Klorida	1,0	-
Cemaran lain	-	masing-masing 0,1
Jumlah semua cemaran	-	1,0

[Catatan: Abaikan puncak dengan waktu retensi relatif kurang dari 0,22. Gunakan respon puncak amitriptilin hidro klorida dari *Larutan baku* dan kadar amitriptilin hidro klorida dalam *Larutan baku* untuk menghitung persentase senyawa sejenis lain yang tidak diketahui.]

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

Asam fosfat encer, Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

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

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama lebih kurang 20 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama.

Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis amitriptilin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

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*; C_U adalah kadar amitriptilin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*.

Perubahan:

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

Asam fosfat encer Buat campuran *asam fosfat P-air* (1:10).

Dapar Larutkan 1,42 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 7,7 dengan penambahan *Asam fosfat encer*.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amitriptilin Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Encerkan *Larutan uji persediaan* dalam *Fase gerak* (1:5).

Larutan A persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Amitriptilin BPF1*, larutkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan B persediaan Timbang saksama masing-masing sejumlah *Amitriptilin Hidroklorida BPF1*, *Senyawa Sejenis B Amitriptilin BPF1*, *Siklobenzaprin Hidroklorida BPF1*, dan *Nortriptilin Hidroklorida BPF1* dan larutkan dalam *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 A persediaan* dan *Larutan B persediaan* 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 Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang 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 respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

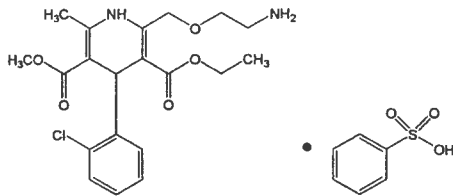
Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram lakukan kromatografi selama 40 menit, dan ukur respons puncak utama.

Hitung persentase amitriptilin hidroklorida, C₂₀H₂₃N.HCl, dalam zat dengan rumus:

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

C_S adalah kadar *Amitriptilin Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar amitriptilin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan monografi AMLODIPIN BESILAT Amlodipine Besylate



3-Etil 5-metil (±)-2-[(2-aminoetoksi)metil]-4-(o-kloro-fenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindikarboksilat monobenzen sulfonat [111470-99-6]

C₂₀H₂₅ClN₂O₅·C₆H₆O₃S

BM 567,05

Amlodipin besilat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₂₀H₂₅ClN₂O₅·C₆H₆O₃S, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam 2-propanol dan dalam air.

Baku pembanding *Amlodipin Besilat BPF1*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amlodipin Besilat BPF1*.

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

Rotasi optik <1081> Antara -0,10° dan +0,10°; lakukan penetapan pada 20° menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *metanol P*.

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

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

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

Senyawa sejenis

Uji 1 Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metil isobutil keton P*-*air-asam asetat glasial P* (50:25:25), kocok dan Biarkan sampai terpisah. Gunakan lapisan atas.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 14 mg *Amlodipin Besilat BPF1*, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 0,2 ml *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amlodipin Besilat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 7 mg per ml.

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

Larutan baku 2 Pipet 1 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 140 mg zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 70 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, *Larutan baku 1*, dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan panaskan pada suhu 80° selama 15 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan 365 nm. Harga R_f bercak lain selain bercak utama *Larutan kesesuaian sistem* berturut-turut adalah lebih kurang 0,18 dan 0,22. Intensitas bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak pada *Larutan baku 1* (0,3%). Tidak lebih dari dua bercak pada *Larutan uji* lebih besar dari bercak pada *Larutan baku 2* (0,1%).

Uji 2 Tidak lebih dari 0,3% masing-masing untuk cemaran A amlodipin dan jumlah cemaran lain. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,0 dan *Fase gerak* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan lebih kurang 5 mg zat dalam 5 ml *hidrogen peroksida P*, panaskan pada suhu 70° selama 45 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amlodipin Besilat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3 µg per ml.

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*. Rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak cemaran A amlodipin (3-etil5-metil2-[(2-aminoetoksi) metil]-4-(2-klorofenil)-6-metilpiridin-3,5-dikarboksilat] dan puncak amlodipin tidak kurang dari 4,5; waktu retensi relatif benzena sulfonat, cemaran A amlodipin dan amlodipin berturut-turut adalah lebih kurang 0,2; 0,5 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama tiga kali waktu retensi amlodipin besilat, rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

F adalah faktor respons relatif cemaran A amlodipin dan cemaran lain berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0; *C_S* dan *C_U* berturut-turut adalah kadar amlodipin besilat dalam mg per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *r_S* adalah respons puncak amlodipin besilat dari *Larutan baku*. Abaikan puncak yang lebih kecil dari 0,03% dan puncak benzen sulfonat.

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

Dapar pH 3,0 Larutkan 7,0 ml *trietilamina P* dalam 800 ml air. Atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 3,0-metanol P-asetonitril P* (50:35:15), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amlodipin Besilat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam 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 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

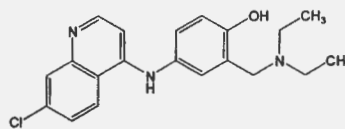
Hitung persentase amlodipin besilat, *C₂₀H₂₅ClN₂O₅.C₆H₆O₃S*, dalam zat dengan rumus:

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

C_S adalah kadar *Amlodipin Besilat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar amlodipin besilat dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. Simpan dalam suhu ruang.

Tambahan monografi
AMODIAKUIN HIDROKLORIDA
Amodiaquine Hydrochloride



.2HCl.2H₂O

4-[(7-kloro-4-kuinolinil)amino]-α-(dietilamino)-o- kresol dihidroklorida dihidrat [6398-98-7].

C₂₀H₂₂ClN₃O.2HCl.2H₂O

BM 464,81

Anhidrat

BM 428,79

Amodiakuin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% *C₂₀H₂₂ClN₃O.2HCl*, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur warna kuning, tidak berbau dan berasa pahit.

Kelarutan Larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam benzena, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding Amodiakuin Hidroklorida BPF1, tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kesempurnaan melarut <901> Larutan jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 200 mg zat dalam 10 ml air.

Identifikasi

A. Masukkan 20 mg zat ke dalam corong pisah, larutkan dalam 10 ml air, tambahkan 1 ml *amonium hidroksida P*, ekstraksi dengan 25 ml *kloroform P*. Tampung dan uapkan ekstrak kloroform, kemudian keringkan residu pada 105° selama 2 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kaliun bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amodiakuin Hidroklorida BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml zat dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Amodiakuin Hidroklorida BPF1*.

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

Air <1031> *Metode I* Tidak kurang dari 7,0% dan tidak lebih dari 9,0%.

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

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

Fase gerak Buat campuran *kloroform P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* dan *etanol mutlak P* (9:1).

Larutan baku 1 Timbang lebih kurang 20 mg *Amodiakuin Hidroklorida BPF1*, masukkan ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca. Tambahkan 1 ml *kloroform P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P*, kocok kuat selama 2 menit. Biarkan padatan mengendap, tuang cairan ke dalam tabung kedua.

Larutan baku 2 Encerkan 1 bagian volume *Larutan baku 1* dengan *kloroform P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* hingga 200 bagian volume larutan.

Larutan uji Timbang lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca. Tambahkan 10 ml *kloroform P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P*, kocok dengan kuat selama 2 menit. Biarkan padatan mengendap, tuang cairan ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca kedua.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi

yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat. Biarkan kering dan amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*. Tidak terdapat bercak sekunder dari *Larutan uji* yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 2*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* memenuhi syarat; gunakan *dimetil sulfoksida LP* sebagai pelarut.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Ukur serapan *Larutan uji* dan larutan *Amodiakuin Hidroklorida BPF1* dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) dengan kadar lebih kurang 15 µg per ml pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 342 nm. Gunakan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sebagai blangko.

Hitung jumlah dalam mg, amodiakuin hidroklorida, $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$20C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Amodiakuin hidroklorida BPF1* dalam µg per ml larutan baku; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan monografi

TABLET AMODIAKUIN HIDROKLORIDA Amodiaquine Hydrochloride Tablets

Tablet Amodiakuin Hidroklorida mengandung Amodiakuin Hidroklorida, $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$, setara dengan Amodiakuin, $C_{20}H_{22}ClN_3O$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Amodiakuin Hidroklorida BPF1, tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Gerus 1 tablet atau lebih, dan masukkan serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg amodiakuin ke

dalam corong pisah 125 ml. Tambahkan 20 ml air, kocok selama 1 menit. Tambahkan 25 ml kloroform P dan 1 ml amonium hidroksida P, kocok selama 2 menit dan setelah mengendap saring ekstrak kloroform melalui kapas yang telah dibasahi kloroform P, tampung ekstrak ke dalam wadah yang sesuai untuk penguapan. Uapkan kloroform dan keringkan residu pada 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti Amodiakuin Hidroklorida BPF1.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan uji yang dibuat seperti pada Penetapan kadar menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada Amodiakuin Hidroklorida BPF1.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu diencerkan dengan Media disolusi dan serapan larutan baku Amodiakuin Hidroklorida BPF1 dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 342 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ setara dengan $C_{20}H_{22}ClN_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 300 mg amodiakuin masukkan ke dalam gelas piala 250-ml, tambahkan 100 ml larutan asam klorida P (1 dalam 100). Panaskan di atas tangas uap selama lebih kurang 15 menit dengan sekali-sekali digoyang. Dinginkan pada suhu ruang, pindahkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan larutan asam klorida P (1 dalam 100) sampai tanda. Pipet 10 ml beningan ke dalam corong pisah 125-ml. Tambahkan lebih kurang 10 ml asam klorida P (1 dalam 100), cuci dengan 20 ml kloroform P, buang lapisan kloroform. Tambahkan 4,5 ml natrium hidroksida 1 N, ekstraksi empat kali tiap kali dengan 25 ml kloroform P. Ekstraksi kumpulan kloroform tiga kali tiap kali dengan 50 ml larutan asam klorida P (1 dalam 100). Kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan larutan asam klorida P (1 dalam 100) sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan asam klorida P (1 dalam 100) sampai tanda. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 342 nm, gunakan larutan asam klorida P (1

dalam 100) sebagai blangko. Bandingkan dengan Amodiakuin Hidroklorida BPF1 dengan kadar lebih kurang 15 µg per ml yang diperlakukan sama dengan larutan uji.

Hitung jumlah dalam mg, amodiakuin hidroklorida, $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$21,68C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Amodiakuin Hidroklorida BPF1 dalam µg per ml larutan baku dihitung terhadap zat anhidrat; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku. Kadar amodiakuin, $C_{20}H_{22}ClN_3O$ ditetapkan dengan cara dikalikan dengan 0,7656.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMOKSISILIN Amoxicillin

Perubahan:

Anhidrat [26787-78-0]

BM 365,41.

Perubahan:

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

Perubahan:

Baku pembanding Amoksisilin BPF1, tidak boleh dikeringkan. ■Merupakan bentuk trihidrat dari amoksisilin. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dalam lemari pembeku. Endotoksin BPF1, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. ■

Perubahan:

Dimetilanilin ■<362> Memenuhi syarat. ■

Tambahan persyaratan:

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

Tambahan persyaratan:

Penandaan Jika pada etiket disebutkan untuk penggunaan sediaan injeksi, etiket menyatakan hanya untuk penggunaan hewan. Dan pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi. Etiket untuk amoksisilin lain digunakan untuk penggunaan nonparenteral. ■

Tambahan monografi**TABLET AMOKSISILIN**
Amoxicillin Tablets

Tablet Amoksisilin mengandung Amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% seperti yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Amoksisilin BPF1, tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol *P*-kloroform *P*-air-piridin *P* (90:80:30:10).

Penampak bercak Buat larutan ninhidrin *P* 3 mg per ml dalam etanol *P*.

Larutan baku Timbang sejumlah Amoksisilin BPF1, larutkan dalam asam klorida 0,1 *N* hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml. Gunakan dalam waktu 10 menit setelah pembuatan.

Larutan uji Pada sejumlah serbuk tablet tambahkan asam klorida 0,1 *N* hingga kadar setara dengan lebih kurang 4 mg per ml. Gunakan dalam waktu 10 menit setelah pembuatan.

Volume penotolan 5 μ l.

Prosedur Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Keringkan lempeng dengan udara hangat selama 10 menit. Tandai bercak pada kromatogram dengan menyemprotkan *Penampak bercak*. Keringkan pada 110° selama 5 menit.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 5,0 Larutkan lebih kurang 27,2 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 3 liter air, atur pH hingga 5,0 \pm 0,1 dengan penambahan kalium hidroksida 45% (b/b). Encerkan dengan air hingga 4 liter.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 5,0*-asetonitril *P* (3900:100), saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 μ m atau lebih kecil. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Amoksisilin BPF1, larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 5,0* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml. Gunakan larutan ini dalam waktu 6 jam setelah pembuatan.

Larutan uji Saring sejumlah larutan disolusi melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 μ m atau lebih kecil. Encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,045 mg per ml. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam setelah pembuatan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 2 mm x 2 cm berisi bahan pengisi *L2*. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit, pertahankan suhu kolom pada 40° \pm 1°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, antara 1,1 dan 2,8; efisiensi kolom tidak kurang dari 1700 lempeng teroris; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ terlarut dengan rumus:

$$0,9DCP \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

D adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; *C* adalah kadar Amoksisilin BPF1 dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan amoksisilin dalam μ g per mg Amoksisilin BPF1; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet kunyah, lakukan *Prosedur* disolusi seperti di atas.

Untuk tablet kunyah yang mengandung 200 mg atau 400 mg:

Waktu: 20 menit

Toleransi: Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet kunyah yang mengandung 125 mg atau 250 mg:

Waktu: 90 menit

Toleransi: Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, dan Sistem kromatografi lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Amoksisilin*.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam blender berkecepatan tinggi yang berisi sejumlah volume *Pengencer* yang diukur saksama hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml amoksisilin anhidrat. Blender selama 4 ± 1 menit, Biarkan lebih kurang 5 menit dan sentrifus sebagian campuran. [Catatan Jika volume *Pengencer* yang tersedia lebih dari 500 ml, masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur dengan kapasitas tertentu hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml amoksisilin anhidrat, tambahkan *Pengencer* lebih kurang tiga per empat kapasitas labu, sonikasi selama 5 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan aduk dengan pengaduk magnetik selama lebih kurang 30 menit. *Sentrifus sebagian campuran*] Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 μ m atau lebih kecil. Gunakan larutan ini dalam waktu 6 jam setelah pembuatan.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Amoksisilin*.

Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{V}{5000}\right)CP\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Amoksisilin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan amoksisilin dalam μ g per mg *Amoksisilin BPF1*; *V* adalah volume *Pengencer* dalam ml yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Penandaan Etiket tablet kunyah menyatakan bahwa harus dikunyah sebelum ditelan. Tablet yang ditujukan hanya untuk obat hewan juga harus diberi etiket, hanya untuk penggunaan hewan.

AMPISILIN Ampicillin

Perubahan:

$C_{16}H_{19}N_3O_4S$
Trihidrat [7177-48-2]

BM 349,41.
BM 403,46.

Ampisilin berbentuk anhidrat atau trihidrat. Mengandung tidak kurang dari 900 μ g dan tidak lebih dari 1050 μ g per mg $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. ■

Perubahan:

Baku pembanding *Ampisilin BPF1*, merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin, lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering. *Ampisilin Trihidrat BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya di tempat yang dingin dan kering. *Endotoksin BPF1*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. ■

Tambahan persyaratan:

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit Endotoksin FI per mg ampisilin, jika pada etiket menyatakan ampisilin steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut untuk sediaan injeksi. ■

Tambahan persyaratan:

Sterilitas <71> Jika pada etiket menyatakan Ampisilin steril, maka harus memenuhi syarat jika dilakukan *Uji Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas produk*, kecuali larutan 6 g dalam 800 ml *Cairan D* yang mengandung penisilinase steril yang cukup untuk menginaktivasi ampisilin dan goyang labu sampai larut sempurna sebelum disaring. ■

Hilangkan persyaratan:

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0% untuk ampisilin anhidrat; antara 12,0% dan 15,0% untuk ampisilin trihidrat; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat yang ditimbang saksama. ■

Tambahan persyaratan:

Air <1031> Metode 1 Tidak lebih dari 2,0% jika pada etiket tertera ampisilin anhidrat. Antara 12,0% dan 15,0% jika pada etiket tertera ampisilin trihidrat. ■

Perubahan:

Dimetilanilin <362> Memenuhi persyaratan. ■ ■

Tambahan persyaratan:

Penandaan Etiket menunjukkan bentuk anhidrat atau trihidrat. Jika pada sediaan disebutkan jumlah ampisilin maka yang dimaksud adalah ampisilin anhidrat. Jika digunakan untuk sediaan injeksi pada etiket disebutkan ampisilin trihidrat dan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi. ■

KAPSUL AMPISILIN Ampicillin Capsules

Perubahan:

Baku pembanding Ampisilin BPF1, merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin; lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas fosfor pentoksida P pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering.

Hilangkan persyaratan:

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4% untuk serbuk kapsul yang mengandung ampisilin anhidrat; dan antara 10% dan 15% untuk serbuk kapsul yang mengandung ampisilin trihidrat. Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 69° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg isi dari 4 kapsul.

Tambahan persyaratan:

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 4,0% jika kapsul mengandung ampisilin anhidrat, atau antara 10,0% dan 15,0% jika kapsul mengandung ampisilin trihidrat.

Tambahan persyaratan:

Penandaan Etiket pada kapsul menunjukkan ampisilin anhidrat atau trihidrat.

AMPISILIN UNTUK SUSPENSI ORAL Ampicillin for Oral Suspension

Perubahan:

Baku pembanding Ampisilin BPF1, merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin, lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas fosfor pentoksida P pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering.

Tambahan persyaratan:

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Tambahan persyaratan:

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan ampisilin yang digunakan dalam bentuk anhidrat atau trihidrat.

ASAM AMINOKAPROAT Aminocaproic Acid

Perubahan:

Asam Aminokaproat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_6H_{13}NO_2$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Perubahan:

Baku pembanding Asam Aminokaproat BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 30 menit sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan:

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

ASAM FOLAT Folic Acid

Perubahan:

Asam Folat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{19}N_7O_6$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Perubahan:

Baku pembanding Asam Folat BPF1, tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Tambahan persyaratan:

Kemurnian kromatografi Jumlah semua cemaran tidak lebih besar dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Asam fosfat 3 N, amonium hidroksida 6 N, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, Larutan baku, dan Sistem kromatografi, lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar.

Larutan uji gunakan Larutan uji persediaan seperti yang tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 μ l Larutan uji ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi asam folat. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Perubahan:

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931> [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah].

Asam fosfat 3 N Larutkan 9,8 g asam fosfat P ke dalam 100 ml air.

Amonium hidroksida 6 N Encerkan 40 ml amonium hidroksida P dengan air hingga 100 ml.

Fase gerak Timbang 2 g kalium fosfat monobasa P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan lebih kurang 650 ml air. Tambahkan berturut-turut 15 ml tetrabutylamonium hidroksida 0,5 M dalam metanol P; 7 ml asam fosfat 3 N dan 270 ml metanol P. Dinginkan hingga suhu ruang, dan atur pH hingga 5,0 dengan penambahan asam fosfat 3 N atau amonium hidroksida 6 N, encerkan dengan air sampai tanda. dan saring. [Catatan Ukur pH sebelum digunakan].

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 50 mg metilparaben, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dengan 1 ml metanol P, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Asam folat BPF_I, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. [Catatan Gunakan 1 ml amonium hidroksida 10% untuk melarutkan asam folat setiap 100 ml larutan baku persediaan].

Larutan baku Pipet 4 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 4 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 40 ml *Fase gerak* dan 1 ml amonium hidroksida 10%. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 4 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 4 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak metilparaben dan puncak asam folat tidak kurang dari 3,6; 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, asam folat, C₁₉H₁₉N₇O₆, dalam zat dengan rumus:

$$1250C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Asam Folat BPF_I dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam folat terhadap respons puncak metilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

ASAM MEFENAMAT Mefenamic Acid

Perubahan:

Baku pembanding Asam Mefenammat BPF_I, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Perubahan:

Identifikasi

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

Hilangkan persyaratan:

"Cemaran umum <481>

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam campuran kloroform P-metanol P (3:1) hingga kadar 5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asam Mefenammat BPF_I, Larutkan dalam campuran kloroform P-metanol P (3:1) hingga kadar 5 µg per ml, 25 µg per ml, 50 µg per ml dan 100 µg per ml.

Fase gerak Buat campuran kloroform P-etil asetat P-asam asetat glasial P (75:25:1).

Fase diam Silika gel P

Penampakan bercak Gunakan teknik penampakan bercak nomor 17.

Tambahan persyaratan:

"**Kemurnian kromatografi** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Fase gerak*, dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asam Mefenammat BPF_I, larutkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

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 yang digunakan dengan rumus:

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

C_S adalah kadar Asam Mefenammat BPF_I dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar asam mefenamat dalam µg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak asam mefenamat dari *Larutan baku*.

Perubahan:

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

Dapar Buat larutan amonium fosfat monobasa 50 mM, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan amonium hidroksida 3 M.

Fase gerak Buat campuran asetonitril *P-Dapar-tetrahidrofuran P* (23:20:7), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Mefenamat BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak* jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti yang 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 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 8200 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 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 dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, asam mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, dalam zat dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Mefenamat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

KAPSUL ASAM MEFENAMAT Mefenamic Acid Capsules

Perubahan:

Baku pembanding *Asam Mefenamat BPF1*, "tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya."

Tambahan persyaratan:

"Disolusi <1231>

Dapar tris 0,05 M Larutkan 60,5 g tris-(hidroksimetil)aminometana dalam 6000 ml air, dan encerkan dengan air hingga 10.000 ml. Atur pH hingga $9,0 \pm 0,05$ dengan penambahan *asam fosfat P*. Masukkan 6000 ml larutan ini ke dalam labu yang lain, tambahkan 100 g *natrium lauril sulfat P* dan campur untuk melarutkan. Pindahkan kembali campuran ke dalam larutan pertama dan campur.

Media disolusi: 900 ml *Dapar tris* 0,05 M

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{15}O_2$ yang terlarut, menggunakan *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{15}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket."

ASETAZOLAMIDA

Acetazolamide

Perubahan:

Baku pembanding *Asetazolamida BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam 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 *Asetazolamida BPF1*."

Perubahan:

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan sebagai berikut: 25 ml filtrat yang diperoleh pada *Uji Batas Klorida <361>* menunjukkan jumlah sulfat tidak lebih dari 0,20 ml *asam sulfat* "0,020 N."

Perubahan:

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

ASETAZOLAMIDA UNTUK INJEKSI

Acetazolamide for Injection

"Asetazolamida untuk injeksi dibuat dari asetazolamida dengan penambahan natrium hidroksida dan digunakan untuk sediaan parenteral. Kandungan setiap wadah bila dikonstitusikan seperti dinyatakan pada etiket, memberikan larutan yang mengandung tidak kurang dari 95,4% dan tidak lebih dari 110,0% $C_4H_6N_4O_3S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan:

Baku pembanding *Asetazolamida BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. "Simpan dalam wadah tertutup rapat."

Perubahan:

Wadah dan penyimpan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti yang tertera pada *Injectiones* dengan kaca Tipe III, "pada suhu ruang."

TABLET ASETAZOLAMIDA

Acetazolamide Tablets

Perubahan:

Baku pembanding Asetazolamida BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan:

Disolusi <1231>

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

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_4H_6N_4O_3S_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, yang jika perlu diencerkan dengan Media disolusi dan serapan larutan baku Asetazolamida BPF1 dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_4H_6N_4O_3S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan:

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

ASETILSISTEIN

Acetylcysteine

Perubahan:

$C_5H_9NO_3S$

BM 163,20

Perubahan:

Baku pembanding Asetilsistein BPF1, lakukan pengeringan pada tekanan lebih kurang 50 mmHg pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. L-Fenilalanin BPF1; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Hilangkan persyaratan:

Jarak lebur <1021> Metode I Antara 104° dan 110°.

Perubahan:

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Buat larutan natrium metabisulfit P (1 dalam 2000) pada saat akan digunakan]

Fase gerak Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air, Atur pH hingga 3,0 dengan

penambahan asam fosfat P. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 μ m dan awaudarakan.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 1 g L-Fenilalanin BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml tambahkan larutan segar natrium metabisulfit P (1 dalam 2000) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asetilsistein BPF1, larutkan dalam larutan natrium metabisulfit P (1 dalam 2000) hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini, dan 10 ml Larutan baku internal ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan larutan natrium metabisulfit P (1 dalam 2000) sampai tanda, hingga kadar Asetilsistein BPF1 lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1000 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan larutan natrium metabisulfit P (1 dalam 2000), sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml Larutan baku internal ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan larutan natrium metabisulfit P (1 dalam 2000) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif asetilsistein dan L-fenilalanin berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan resolusi, R, antara puncak asetilsistein dan puncak L-fenilalanin tidak kurang dari 6.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf; rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, asetilsistein, $C_5H_9NO_3S$ dalam zat dengan rumus:

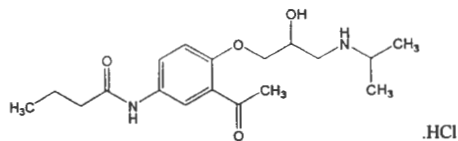
$$2000C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Asetilsistein BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asetilsistein terhadap respons puncak L-fenilalanin dari Larutan uji dan Larutan baku.

Perubahan:

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

Tambahan monografi
ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA
Acebutolol Hydrochloride



(±)-3'-Asetil-4'-[2-hidroksi-3-[(isopropilamino) propoksi]-butiranilida monohidroklorida [34381-68-5]
 $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$ BM 372,89

Asebutolol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih atau agak putih.

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

Baku pembanding *Asebutolol Hidroklorida BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam 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 *Asebutolol Hidroklorida BPF1*.

B. Kromatogram campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* (1:1) yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, menunjukkan satu puncak utama.

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

pH <1031> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

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

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

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

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

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asebutolol Hidroklorida BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

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

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

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

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

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

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asebutolol Hidroklorida BPF1*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 35 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 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, asebutolol hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPF1* 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, pada suhu ruang terkendali.

Tambahan monografi

KAPSUL ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA Acebutolol Hydrochloride Capsules

Kapsul Asebutolol Hidroklorida mengandung Asebutolol Hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$ setara dengan Asebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asebutolol Hidroklorida BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah asebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Asebutolol Hidroklorida BPF1* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{18}H_{28}N_2O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%; jumlah semua cemaran dalam *Uji 1* dan *Uji 2* tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Uji 1

Dapar Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

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

Pengencer Buat campuran *Dapar-metanol P* (50:50).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Asebutolol Hidroklorida BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 12 ml *metanol P*, aduk sampai larut dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu encerkan sejumlah larutan ini secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang $1,4 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg asebutolol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml *metanol P*, kocok secara mekanik selama 15 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus larutan ini, pipet 10 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel $4 \mu\text{m}$. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang $35 \mu\text{l}$) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Pengencer* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama dua kali waktu retensi puncak asebutolol, rekam kromatogram ukur semua respons puncak dan abaikan semua respons puncak dari *Pengencer*.

Hitung persentase setiap cemaran yang tereluasi sebelum puncak asebutolol dalam serbuk kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{336,44}{372,89} \right) (0,4C) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

336,44 dan 372,89 berturut-turut adalah bobot molekul asebutolol dan asebutolol hidroklorida; C adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPF1* dalam μg per ml *Larutan baku*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak asebutolol dari *Larutan baku*.

Uji 2

Dapar Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Asebutolol Hidroklorida BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam lebih kurang 12 ml *metanol P*, aduk sampai larut dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu encerkan sejumlah larutan ini secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul dan bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg asebutolol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml *metanol P*, kocok secara mekanik selama 15 menit dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus larutan ini, pipet 10 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 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* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 70 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Fase gerak* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama dua kali waktu retensi puncak asebutolol, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak dan abaikan semua respons puncak dari *Fase gerak*.

Hitung persentase setiap cemaran yang terelusi sesudah puncak asebutolol dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{336,44}{372,89}\right)(0,4C)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

336,44 dan 372,89 berturut-turut adalah bobot molekul asebutolol dan asebutolol hidroklorida; *C* adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak asebutolol dari *Larutan baku*.

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

Dapar Larutkan lebih kurang 2,4 g *natrium 1-dekanasulfonat P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (40:60), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asebutolol Hidroklorida BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,22 mg per ml yang setara dengan asebutolol lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji 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 200 mg asebutolol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 180 ml *metanol P*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini, ke dalam labu tentukur 25-ml dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang 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 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, asebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$ dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{336,44}{372,89}\right)(1000C)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

336,44 dan 372,89 berturut-turut adalah bobot molekul asebutolol dan asebutolol hidroklorida; *C* adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPF1* 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, pada suhu ruang terkendali.

Tambahan monografi**TABLET ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA**
Acebutolol Hydrochloride Tablets

Tablet Asebutolol Hidroklorida mengandung Asebutolol Hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$, setara dengan Asebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Larutkan secara terpisah sejumlah serbuk tablet dan baku pembanding dalam sesedikit mungkin *etanol P*, saring dan uapkan filtrat di atas tangas air hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asebutolol Hidroklorida BPFI*.

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

Fase gerak Buat campuran *asam asetat glasial P-dimetilformamida P-kloroform P* (20:20:60).

Pelarut Buat campuran *metanol P-kloroform P* (50:50).

Larutan uji 1 Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 400 mg asebutolol dalam 20 ml *Pelarut* selama 2 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Larutan uji 2 Encerkan 3 ml *Larutan uji 1* dengan *Pelarut* hingga 100 ml. Encerkan 1 ml larutan ini dengan *Pelarut* hingga 10 ml.

Larutan uji 3 Encerkan 1 ml *Larutan uji 1* dengan *Pelarut* hingga 100 ml. Encerkan 1 ml larutan ini dengan *Pelarut* hingga 10 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2*, dan *Larutan uji 3* pada lempeng kromatografi silika gel 60 F₂₅₄ dan biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultra violet 254 nm. Semua bercak sekunder dari *Larutan uji 1* yang tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan uji 2* (0,3%), tidak lebih dari 2 bercak dari *Larutan uji 1* yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan uji 3* (0,1%).

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 400 mg asebutolol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, kocok dan encerkan dengan air sampai tanda,

saring. Pipet 10 ml filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 20 ml *asam klorida 0,1 M* dan encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan larutan uji dan larutan baku *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dengan kadar yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm. Hitung jumlah dalam mg, asebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{336,44}{372,89} \right) (50.000C) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

336,44 dan 372,89 berturut-turut adalah bobot molekul asebutolol dan asebutolol hidroklorida, *C* adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

ASETON**Acetone****Perubahan:**

Aseton mengandung tidak kurang dari 99,0% C_3H_6O , dihitung terhadap zat anhidrat. **Peringatan:** *Aseton sangat mudah terbakar, tidak boleh ada pada tempat yang ada percikan api.*

Perubahan:

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol, dengan eter, dengan kloroform dan dengan hampir semua minyak mudah menguap.

Perubahan:**Identifikasi**

A. Spektrum serapan inframerah zat yang di ukur dalam sel NaCl menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Aseton BPFI*.

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

Perubahan:

Air Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Pipet 0,5 ml air ke dalam labu tentukur 100-ml yang kering, encerkan dengan *isopropanol dehidrat P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor penghantar panas dan kolom kapiler 0,32 mm x 50 m berisi bahan pengisi *S2* dengan lapisan 5,0 μ m. Gas pembawa *helium P*, dengan laju alir lebih kurang 11 ml per menit, "split rate" 50 ml per menit.

Atur suhu kolom pada 100°, dan naikan suhu secara bertahap 25° per menit hingga 190°. Pertahankan suhu injektor dan detektor pada 250°.

Prosedur Suntikkan secara terpisah, sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 µl) Larutan baku, zat uji dan isopropanoldehidrat P sebagai blangko ke dalam kromatograf gas. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak air. Hitung persentase air dalam zat uji berdasarkan waktu retensi relatif air dan isopropanol dehidrat P berturut-turut 1,0 dan 1,9. Respons puncak air dari zat uji tidak lebih besar dari respons puncak air. Larutan baku setelah dikoreksi terhadap respons puncak air dari blangko.

Hilangkan persyaratan:

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I memenuhi syarat.

Perubahan:

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1 ml Metanol BPF1 dan 1 ml Aseton BPF1 ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan tetrahidrofuran P sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom kapiler leburan silika 0,32 mm x 30 m berisi bahan pengisi G43 dengan lapisan 1,8 µm. Gas pembawa helium P dengan kecepatan linear 35 cm per detik dan perbandingan "split" 1:400. Pertahankan suhu kolom pada 40° pada 5 menit pertama, naikan suhu secara bertahap 20° per menit hingga 240°. Pertahankan suhu injektor pada 200° dan detektor pada 280°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem dan rekam kromatogram seperti yang tertera pada **Prosedur**: waktu retensi relatif aseton, metanol, dan tetrahidrofuran berturut-turut adalah 1,0; 0,6; dan 1,9; resolusi, R, antara puncak metanol dan puncak aseton tidak kurang dari 15.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 1 µl zat ke dalam kromatograf gas, dan rekam kromatogram.

Hitung persentase aseton, C₃H₆O sebagai anhidrat dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_U}{r_T} \right)$$

r_U adalah respons puncak aseton dari zat; r_T jumlah respons semua puncak. [Catatan Tidak dilakukan koreksi terhadap kandungan air, karena air tidak memberikan respons terhadap detektor ionisasi nyala].

TABLET LEPAS TUNDA ASAM ASETILSALISILAT

Aspirin Delayed-Release Tablets

Hilangkan persyaratan:

Pelepasan obat <961> Metode B

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 90 menit, untuk Tahap dapar.

Pengencer Buat campuran asam klorida 0,1 N natrium fosfat tribasa 0,20 M (3:1), jika perlu atur pH hingga 6,8 ± 0,05 dengan penambahan asam klorida 2 N atau natrium hidroksida 2 N.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₉H₈O₄ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu diencerkan dengan asam klorida 0,1 N (untuk Tahap asam) atau Pengencer (untuk Tahap dapar), dan dibandingkan dengan serapan larutan baku Asam Asetilsalisilat BPF1 dalam media yang sama pada panjang gelombang titik isosbestik asam asetilsalisilat dan asam salisilat (lebih kurang 280 nm untuk Tahap asam dan lebih kurang 265 nm untuk Tahap dapar).

Tambahan persyaratan:

Disolusi <1231> Lakukan penetapan dengan Metode B seperti yang tertera pada Sediaan lepas tunda.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 90 menit untuk Tahap dapar

Pengencer Buat campuran asam klorida 0,1 N natrium fosfat tribasa 0,20 M (3:1), jika perlu atur pH hingga 6,8 ± 0,05 dengan penambahan asam klorida 2 N atau natrium hidroksida 2 N.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₉H₈O₄ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan asam klorida 0,1 N (untuk Tahap asam) atau Pengencer (untuk Tahap dapar) dan bandingkan dengan serapan larutan baku Asam Asetilsalisilat BPF1 dalam media yang sama pada panjang gelombang titik isosbestik asam asetilsalisilat dan asam salisilat (lebih kurang 280 nm untuk Tahap asam dan lebih kurang 265 nm untuk Tahap dapar).

Tambahan monografi

SALEP ASIKLOVIR

Acyclovir Ointment

Salep Asiklovir mengandung Asiklovir, C₈H₁₁N₅O₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, dalam dasar salep yang sesuai.

Baku pembanding Asiklovir BPF1, tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, Larutan uji dan Sistem kromatografi lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*

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

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

Hitung persentase guanin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar guanin dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar asiklovir dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak guanin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Fase gerak Buat larutan *asam asetat 0,02 M*, saring dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang sejumlah *Asiklovir BPF1* dan guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPF1*, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 10 mg asiklovir, masukkan ke

dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang 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 3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif guanin dan asiklovir berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R* antara puncak guanin dan puncak asiklovir tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 2* dan rekam 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 respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asiklovir BPF1* 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, pada suhu antara 15° dan 25° di tempat kering.

ATROPIN SULFAT

Atropine Sulfate

Perubahan:

$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$
Anhidrat [55-48-1]

BM 694,83,
BM 676,83.

Perubahan:

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPF1*, "tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan 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 bilangan gelombang yang sama seperti pada *Atropin Sulfat BPF1*."

Perubahan:

Suhu lebur <1021> "Metode III," Tidak lebih rendah dari 187°; lakukan penetapan setelah dikeringkan pada suhu 120° selama 4 jam.

[Catatan Atropin Sulfat anhidrat bersifat higroskopis, setelah dikeringkan segera masukkan ke dalam pipa kapiler dan segera lakukan penetapan suhu lebur].

TABLET ATROPIN SULFAT Atropine Sulfate Tablets

Perubahan:

Baku pembanding Atropin Sulfat BPF1, "tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. ■

Perubahan:

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara "Kromatografi gas," seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar pH 9,0; Larutan baku internal dan Sistem kromatografi lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar dalam Larutan Tetes Mata Atropin Sulfat.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Atropin Sulfat BPF1, larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam corong pisah, lakukan sesuai Larutan uji seperti yang tertera pada Penetapan kadar dalam Tetes mata Atropin Sulfat mulai dari "tambahkan 2,0 ml Larutan baku internal...".

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg atropin sulfat, masukkan ke dalam corong pisah, selanjutnya lakukan sesuai Larutan uji seperti yang tertera pada Penetapan kadar dalam Larutan Tetes Mata Atropin Sulfat mulai dari "tambahkan 2,0 ml Larutan baku internal...".

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar dalam Larutan Tetes Mata Atropin Sulfat.

Hitung jumlah dalam mg, atropin sulfat. (C₁₇H₂₃NO₃)₂.H₂SO₄.H₂O, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{694,83}{676,83} \right) \left(\frac{W}{10} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

694,83 dan 676,83 berturut-turut adalah bobot molekul atropin sulfat monohidrat dan atropin sulfat anhidrat; W adalah bobot Atropin Sulfat BPF1 dalam mg yang digunakan dalam Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak atropin sulfat terhadap respons puncak homatropin hidrobromida dari Larutan uji dan Larutan baku.

TABLET AZATIOPRIN Azathioprine Tablets

Perubahan:**Disolusi <1231>**

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

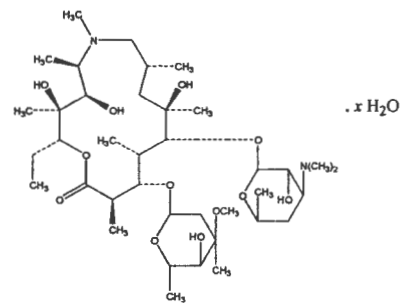
Waktu: "30" menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₉H₇N₇O₂S, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu diencerkan dengan Media disolusi dan serapan larutan baku Azatioprin BPF1 dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm.

Toleransi Dalam waktu "30" menit harus larut tidak kurang dari "75%" (Q) C₉H₇N₇O₂S, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tambahan monografi

AZITROMISIN Azithromycin

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

Anhidrat [83905-01-5] BM 749,00

Monohidrat [121479-24-4] BM 767,02

Dihidrat [117772-70-0] BM 785,02

C₃₈H₇₂N₂O₁₂.xH₂O

Azitromisin mengandung satu atau dua molekul air hidrat. Azitromisin mengandung tidak kurang dari 945 µg per mg dan tidak lebih dari 1030 µg per mg C₃₈H₇₂N₂O₁₂, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih.

Baku pembanding Azaeritromisin A BPF1, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. **Azitromisin BPF1**, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di lemari pembeku. **Azitromisin Identifikasi BPF1**. **Azitromisin-N-Oksida BPF1**. **N-Demetilazitromisin BPF1**.

Desoaminilazitromisin BPF1, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di lemari pendingin.

Identifikasi

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

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Azitromisin BPF1*.

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

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

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

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

Air <1031> Metode I Antara 4,0% dan 5,0%; jika pada etiket tertera dihidrat. Antara 1,8% dan 4,0%; jika pada etiket tertera monohidrat 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 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 melembabkan residu dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

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

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut :

Tabel

Komponen	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (w/w,%)
Azitromisin- <i>N</i> -oksida	0,20	0,45	0,40
3'-(<i>N,N</i> -didimetil)-3'- <i>N</i> -formilazitromisin	0,26	1,8	0,30
3'- <i>N</i> -demetil-3'- <i>N</i> -formilazitromisin (rotamer 1)	0,34	4,1	0,15
3'- <i>N</i> -demetil-3'- <i>N</i> -formilazitromisin (rotamer 2)	0,37	4,1	0,15
6-Demetilazitromisin (azaeritromisin A)	0,47	0,67	0,50
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,80	1,9	0,25
2-Desetil-2-propilazitromisin	1,52	1,0	0,50
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B)	1,60	1,0	0,50
3'- <i>N</i> -demetil-3'- <i>N</i> -[(4-metilfenil)sulfonyl]azitromisin	2,14	7,0	0,50
Cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,20
Jumlah cemaran	-	-	2,0

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Lakukan Uji 1 atau Uji 2 tergantung proses produksi yang digunakan].

Uji 1 Masing-masing untuk desosaminil azitromisin, *n*-demetilazitromisin dan senyawa sejenis lain berturut-turut tidak lebih dari 0,3%; 0,7% dan 1,0%; jumlah semua senyawa sejenis tidak lebih dari 3,0%. [Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm].

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

Dapar kalium fosfat pH 7,5 Timbang 2,7 g kalium fosfat monobasa *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga $7,5 \pm 0,1$ dengan penambahan kalium hidroksida 10 *N*.

Pengencer Buat campuran *Dapar kalium fosfat-asetonitril P* (750:250).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Desosaminilazitromisin BPF1*, *Demetilazitromisin BPF1* dan *Azitromisin BPF1*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 45 μg per ml, 105 μg per ml dan 160 μg per ml.

Larutan baku Pipet 4 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Desosaminilazitromisin BPF1*, *Demetilazitromisin BPF1* dan *Azitromisin BPF1* berturut-turut lebih kurang 0,9 μg per ml; 2,1 μg per ml dan 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. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam].

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia amperometrik dengan elektroda ganda karbon seperti kaca dengan cara elektroda satu yang diatur pada +0,70 ± 0,05 V dan elektroda dua yang diatur pada +0,85 ± 0,05 V dengan latar belakang arus optimal 95 ± 25 nanoampere dan kolom pelindung 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi L29 dengan ukuran partikel 5 µm dan kolom 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. [Catatan Pada umumnya, pertahankan elektroda satu pada 0,12 V lebih rendah dari elektroda dua dan pertahankan elektroda pada suhu tetap lebih kurang 26°]. Laju alir lebih kurang 0,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom untuk puncak azitromisin tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan masing-masing komponen tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif untuk masing-masing komponen pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5% [Catatan Waktu retensi relatif desosaminil azitromisin, demetilazitromisin dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 0,38; 0,54 dan 1,0].

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 eluasi puncak azitromisin dari *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak.

Hitung persentase desosaminilazitromisin dan ndemetilazitromisin dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Azitromisin BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan azitromisin dalam persen yang tertera pada *Azitromisin BPFi*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_i* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis yang sesuai dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase senyawa sejenis lain dengan rumus:

$$0,01 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Azitromisin BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan azitromisin dalam persen *Azitromisin BPFi*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak untuk masing-masing senyawa sejenis dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan baku*.

Uji 2

Larutan dapar fosfat Larutkan lebih kurang 8,7 g kalium fosfat dibasa P dalam 1000 ml air, atur pH hingga 8,2 dengan penambahan asam fosfat 20 %.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-*Larutan dapar fosfat* (6:4), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 35 µg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Azitromisin Identifikasi BPFi* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 7 mg per ml.

Larutan baku 3 Timbang saksama sejumlah *Azitromisin-N-Oksida BPFi* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 14 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Azaeritromisin A BPFi* dan *Azitromisin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,07 mg per ml dan 7 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Pertahankan suhu kolom 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara azaeritromisin A dan puncak azitromisin tidak kurang dari 8,0; dan faktor ikutan puncak azitromisin tidak lebih dari 2,5. [Catatan Waktu retensi relatif azaeritromisin A lebih kurang 0,47 dan azitromisin 1,00].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3*, *Larutan uji* dan *Fase gerak* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, tetapkan puncak kromatogram *Larutan uji* dengan membandingkan kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku 2* dan *Larutan baku 3*, dan ukur respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Azitromisin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku 1*; *P* adalah kemurnian *Azitromisin* dalam µg per mg *Azitromisin BPFi*; *F* adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Tabel*; *r_i* dan *r_s* berturut-

turut adalah respons puncak masing-masing; W adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*, cemar dari *Larutan uji* dan respons puncak azitromisin dari *Larutan baku* 1.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. [Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm].

Fase gerak Larutkan 5,8 g kalium fosfat monobasa P dalam 2130 ml air, tambahkan 870 ml asetonitril P .

Atur pH hingga $11,0 \pm 0,1$, dengan penambahan lebih kurang 6 ml kalium hidroksida 10 N, saring melalui penyaring dengan porositas $0,5 \mu\text{m}$ atau lebih kecil dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 16,5 mg *Azitromisin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 ml asetonitril P , larutkan dengan bantuan pengadukan dan sonikasi secara singkat. Encerkan dengan asetonitril P sampai tanda.

Larutan baku Pipet 2 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar *Azitromisin BPF1* lebih kurang 0,0033 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 16,5 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml asetonitril P dan larutkan dengan menggoyang dan menggunakan sonikasi secara singkat. Encerkan dengan asetonitril P sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang lebih kurang 8 mg *Azaeritromisin A BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml asetonitril P larutkan dengan menggoyang dan menggunakan bantuan sonikasi secara singkat. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini dan 2 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia amferometer 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 latar belakang arus optimal 85 ± 15 nanoamper dan kolom pelindung $4,6 \text{ mm} \times 5 \text{ cm}$ yang berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel $5\text{-}\mu\text{m}$ dan kolom analitik $4,6 \text{ mm} \times 15 \text{ cm}$ yang berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel $5\text{-}\mu\text{m}$ atau *L49* dengan ukuran partikel $3\text{-}\mu\text{m}$ tanpa kolom pelindung. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif pada kolom *L29* berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0 untuk *Azaeritromisin A* dan

azitromisin. dan pada kolom *L49* 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* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak azitromisin tidak kurang 0,9 dan tidak lebih 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; 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 jumlah dalam μg , azitromisin, $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$ dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{WP}{w} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

W adalah jumlah *Azitromisin BPF1* dalam mg *Larutan baku*; P adalah potensi azitromisin dalam μg per mg *Azitromisin BPF1*; w adalah bobot azitromisin dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket nyatakan monohidrat atau dihidrat. Jika pada etiket sediaan dinyatakan mengandung azitromisin, yang dimaksud adalah azitromisin anhidrat, $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$. *Batas senyawa sejenis* dicantumkan pada etiket jika digunakan selain *Uji 1*.

Tambahan monografi KAPSUL AZITROMISIN Azithromycin Capsules

Kapsul Azitromisin mengandung Azitromisin, $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azitromisin BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan simpan dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Disolusi <1231> [Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm].

Dapar natrium fosfat pH 6,0 Buat sejumlah 6000 ml *natrium fosfat dibasa 0,1 M*, atur pH hingga $6,0 \pm 0,05$ dengan penambahan lebih kurang 40 ml *asam klorida P*, tambahkan 600 mg *tripsin P*.

Media disolusi: 900 ml *Dapar natrium fosfat pH 6,0*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

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

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Azitromisin BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 25 ml *Media disolusi* dan sonikasi hingga larut. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Saring sejumlah larutan disolusi melalui penyaring dengan porositas $0,5 \mu\text{m}$ atau lebih kecil. Pipet 2 ml filtrat ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml kedua encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah azitromisin, $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$, yang terlarut seperti yang tertera pada *Prosedur dalam Penetapan kadar*.

Hitung jumlah dalam mg, azitromisin, $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$ yang terlarut dengan rumus:

$$70,31(CP) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Azitromisin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi dalam μg per mg *Azitromisin BPFi*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

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

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Azitromisin*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-

rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg azitromisin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan lebih kurang 175 ml *asetonitril P*, kocok secara mekanik selama 30 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Masukkan lebih kurang 40 ml suspensi tersebut ke dalam tabung sentrifuga dan sentrifus. Pipet 2 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Azitromisin*.

Hitung jumlah dalam mg, azitromisin anhidrat, $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$312,5 \left(\frac{CP}{4} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Azitromisin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi dalam μg per mg *Azitromisin BPFi*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Tambahan monografi

AZITROMISIN UNTUK SUSPENSII ORAL Azithromycin for Oral Suspension

Azitromisin untuk Suspensi Oral adalah campuran kering dari Azitromisin dan satu atau lebih dapar, pemanis, pengencer, zat anti kempal dan perisa.

Azitromisin untuk Suspensi Oral mengandung azitromisin, $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$, tidak kurang 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Azitromisin BPFi*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di lemari pembeku.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Untuk sediaan padat dalam wadah dosis tunggal.

Volumen terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 9,0 dan 11,0 untuk sediaan padat yang dikemas dalam wadah dosis tunggal: lakukan penetapan menggunakan suspensi terkonstitusi seperti yang tertera pada etiket; antara 8,5 dan 11,0 untuk sediaan padat yang dikemas dalam wadah dosis ganda: Lakukan penetapan menggunakan suspensi terkonstitusi

seperti yang tertera pada etiket.

Air <1031> Metode 1 Tidak lebih dari 1,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm].

Fase gerak, *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Azitromisin*.

Pelarut Larutkan 2,2 g kalium fosfat monobasa P dalam 1590 ml air, tambahkan berturut-turut 600 ml isopropil alkohol P, 480 ml etanol P dan 330 ml asetonitril P. Atur pH hingga $8,4 \pm 0,1$ dengan penambahan kalium hidroksida 10 N dan kocok secara mekanik selama 30 menit.

Larutan uji 1 (bila dikemas dalam wadah dosis tunggal) Masukkan isi wadah azitromisin untuk suspensi oral ke dalam labu tentukur yang sesuai (V). Tambahkan sejumlah volume *Pelarut* hingga lebih kurang 70% volume labu tentukur dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Larutan ini mengandung azitromisin lebih kurang 2 mg per ml. Masukkan 40 ml suspensi tersebut ke dalam tabung sentrifuga bersumbat dan sentrifus selama lebih kurang 20 menit. Pipet 2 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji 2 (bila dikemas dalam wadah dosis ganda) Konstitusikan azitromisin untuk suspensi oral seperti yang tertera pada etiket. Pipet 5 ml suspensi segar dan bebas gelembung udara ke dalam labu tentukur yang sesuai (V_m). Tambahkan sejumlah volume *Pelarut* hingga lebih kurang 70% volume labu tentukur dan kocok secara mekanik selama 30 menit, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Larutan mengandung azitromisin lebih kurang 0,4 mg per ml. Masukkan lebih kurang 40 ml suspensi ke dalam tabung sentrifuga bersumbat dan sentrifus selama lebih kurang 20 menit. Pipet 5 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Azitromisin*. Hitung jumlah dalam mg azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dalam kemasan dosis tunggal azitromisin untuk suspensi oral dengan rumus:

$$\left(\frac{125V}{200}\right)(CP)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

r_U adalah respons puncak *Larutan uji 1*; C, P dan r_S berturut-turut adalah seperti yang tertera pada *Azitromisin*.

Hitung jumlah dalam mg azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dalam tiap 5 ml suspensi yang diambil dari kemasan dosis ganda azitromisin untuk suspensi oral dengan rumus:

$$\left(\frac{V_m}{10}\right)(CP)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

r_U adalah respons puncak *Larutan uji 2*; C, P dan r_S berturut-turut adalah seperti yang tertera pada *Azitromisin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BASITRASIN Bacitracin

Perubahan:

Basitrasin adalah campuran polipeptida yang dihasilkan dari pertumbuhan organisme kelompok *Licheniformis* dari *Bacillus subtilis* (Familia *Bacillaceae*). Komponen utama terdiri dari basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2 dan basitrasin B3. Potensi tidak kurang dari 65 unit per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Perubahan:

Baku pembanding *Zink Basitrasin BPF1*, 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 dari cahaya, pada tempat yang sejuk. *Endotoksin BPF1*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Perubahan:

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran metanol P-isopropil alkohol P-metilena klorida P-amonium klorida P-air (4:2:2:1,5).

Larutan baku Timbang sejumlah *Zink Basitrasin BPF1*, larutkan dan encerkan dengan asam klorida 0,1 N hingga kadar lebih kurang 500 unit basitrasin per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan asam klorida 0,1 N hingga kadar lebih kurang 500 unit basitrasin per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi campuran silika

gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat keringkan pada suhu 105° selama lebih kurang 10 menit dan semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin* 0,2% dalam *butil alkohol P*. Panaskan lempeng pada suhu lebih kurang 105° selama lebih kurang 5 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan:

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

Tambahan persyaratan:

***Komposisi** Basitrasin A, basitrasin aktif (basitrasin A, B1, B2, B3), senyawa peptida yang tereluasi sebelum basitrasin B1 dan untuk basitrasin F berturut-turut tidak lebih dari 40,0%; 70,0%; 20,0% dan 6,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kalium fosfat monobasa Timbang lebih kurang 27,2 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Dapar Larutkan lebih kurang 34,8 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *Larutan kalium fosfat monobasa*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*Daparasetonitril P* (26:15:5:2), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Zink Basitrasin BPF1*, larutkan dalam air, tambahkan *asam klorida encer LP* lebih kurang 2% dari volume akhir dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan ambang pelaporan Encerkan secara kuantitatif *Larutan kesesuaian sistem* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan natrium edetat Buat larutan *natrium edetat P* dengan kadar 40 mg per ml. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan *natrium hidoksida P* encer.

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah *Zink Basitrasin BPF1*, larutkan dalam *Larutan natrium edetat* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Panaskan di atas tangas air mendidih selama 30 menit. Biarkan hingga suhu ruang.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor panjang gelombang bervariasi dan kolom "end-capped" 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *LI* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Atur panjang gelombang detektor pada 300 nm. Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 100 µl) *Larutan identifikasi puncak* untuk identifikasi letak puncak basitrasin F

yang merupakan cemaran. Gunakan waktu retensi relatif yang tertera pada *Tabel*. Ubah panjang gelombang pada 254 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: lakukan identifikasi puncak komponen aktif basitrasin (basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2 dan basitrasin B3), puncak senyawa peptida yang tereluasi awal, dan basitrasin F, menggunakan waktu retensi relatif pada *Tabel*.

Hitung perbandingan puncak terhadap lembah dengan rumus:

$$\frac{H_p}{H_L}$$

H_p adalah tinggi dari garis dasar ke puncak basitrasin B1 dan H_L adalah tinggi dari garis dasar ke titik terendah dari kromatogram yang memisahkan puncak basitrasin B1 dan basitrasin B2. Perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 1,2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Fase gerak*, *Larutan uji*, dan *Larutan ambang pelaporan* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama lebih kurang tiga kali waktu retensi basitrasin A, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak dari *Larutan uji*. Lakukan identifikasi puncak berdasarkan waktu retensi relatif seperti pada *Tabel*. [Catatan *Abaikan respons puncak pada Larutan uji yang lebih kecil dari respons puncak basitrasin A dari Larutan ambang pelaporan; dan abaikan puncak yang terdapat pada Fase gerak*].

Tabel

Nama Komponen	Waktu Retensi Relatif (perkiraan)
Basitrasin C1	0,5
Basitrasin C2	0,6
Basitrasin C3	0,6
Basitrasin B1	0,7
Basitrasin B2	0,7
Basitrasin B3	0,8
Basitrasin A	1,0
Basitrasin F	2,4

Hitung persentase basitrasin A dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A}{r_T} \right) 100$$

r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*; r_A adalah respons puncak basitrasin A.

Hitung persentase basitrasin aktif (basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2 dan basitrasin B3) dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A + r_{B1} + r_{B2} + r_{B3}}{r_T} \right) 100$$

r_A , r_{B1} , r_{B2} dan r_{B3} berturut-turut adalah respons puncak basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2 dan basitrasin B3 dari *Larutan uji*.

Hitung persentase semua puncak yang tereluasi sebelum puncak basitrasin B1 dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{preB1}}{r_T} \right) 100$$

r_{preB1} adalah jumlah semua respons puncak yang tereluasi sebelum puncak basitrasin B1 dari *Larutan uji*.

Hitung persentase basitrasin F dengan rumus:

$$\left(\frac{r_F}{r_A} \right) 100$$

r_F dan r_A berturut-turut adalah respons puncak basitrasin F dan basitrasin A dari *Larutan uji*.

Tambahan persyaratan:

"Syarat lain Jika pada etiket tertera basitrasin steril, memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dan *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Basitrasin untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera basitrasin harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Basitrasin untuk Injeksi*."

ZINK BASITRASIN

Bacitracin Zinc

Perubahan:

"Zink Basitrasin adalah kompleks zink basitrasin, dengan komponen utama terdiri dari basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2, dan basitrasin B3. Potensi tidak kurang dari 65 unit basitrasin per mg, mengandung tidak kurang dari 4,0% dan tidak lebih dari 6,0% Zn, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan."

Perubahan:

Baku pembanding *Zink Basitrasin BPF1*, 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 dari cahaya, pada tempat yang sejuk."

Perubahan:

Identifikasi

"A. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-isopropil alkohol P-metilena klorida P-amonium hidroksida P-air* (4:2:2:2:1,5).

Larutan baku Timbang sejumlah *Zink Basitrasin BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 500 unit basitrasin FI per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 500 unit basitrasin FI per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 105° selama lebih kurang 10 menit, semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin 0,2%* dalam *butil alkohol P*. Panaskan lempeng pada suhu lebih kurang 105° selama lebih kurang 5 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Memenuhi syarat uji *Komposisi*.

Tambahan persyaratan:

"**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji, kecuali menggunakan *Cairan A* untuk tiap liter ditambahkan 20 g *dinatrium edetat P*; jika pada etiket dinyatakan steril."

Tambahan persyaratan:

"**Komposisi** Basitrasin A, basitrasin aktif (basitrasin A, B1, B2, B3), senyawa peptida yang tereluasi sebelum basitrasin B1 dan untuk basitrasin F berturut-turut tidak lebih dari 40,0%; 70,0%; 20,0% dan 6,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat monobasa Timbang lebih kurang 27,2 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Dapar Larutkan lebih kurang 34,8 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan larutan *kalium fosfat monobasa P* 27,2 g per liter.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-air-Dapar-asetonitril P* (26:15:5:2), campur dan awaudarkan.

Pengencer Larutkan 40 g *natrium edetat P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* encer.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Zink Basitrasin BPF1* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan ambang pelaporan Encerkan secara kuantitatif sejumlah *Larutan kesesuaian sistem* dengan air hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah *Zink Basitrasin BPF1*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Panaskan diatas tangas uap yang mendidih selama 30 menit. Biarkan hingga suhu ruang.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor panjang gelombang bervariasi dan kolom "end-capped" 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Atur panjang gelombang detektor pada 300 nm. Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 100 µl) *Larutan identifikasi puncak*, untuk identifikasi letak puncak basitrasin F yang merupakan cemaran. Gunakan waktu retensi relatif yang tertera pada *Tabel*. Atur panjang gelombang pada 254 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: lakukan identifikasi puncak komponen aktif basitrasin (basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2 dan basitrasin B3); puncak senyawa peptida yang terelusi awal, dan cemaran basitrasin F menggunakan waktu retensi relatif yang tertera pada *Tabel*.

Hitung perbandingan puncak terhadap lembah dengan rumus:

$$\frac{H_p}{H_L}$$

H_p adalah tinggi dari garis dasar ke puncak basitrasin B1 dan H_L adalah tinggi dari garis dasar ke titik terendah dari kromatogram yang merupakan titik awal puncak basitrasin B2. Perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 1,2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Pengencer*, *Larutan uji* dan *Larutan ambang pelaporan* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tiga kali waktu retensi basitrasin A. Rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak *Larutan uji*. Lakukan identifikasi puncak berdasarkan waktu retensi relatif seperti pada *Tabel*. [Catatan Abaikan respons puncak pada *Larutan uji* yang lebih kecil dari respons puncak basitrasin A dari *Larutan ambang*; dan abaikan puncak yang terdapat pada *Fase gerak*].

Hitung persentase basitrasin A dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A}{r_T} \right) 100$$

r_A adalah respons puncak basitrasin A, r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.

Hitung persentase basitrasin aktif (basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2 dan basitrasin B3) dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A + r_{B1} + r_{B2} + r_{B3}}{r_T} \right) 100$$

r_A, r_{B1}, r_{B2} dan r_{B3} berturut-turut adalah respons puncak basitrasin A, B1, B2 dan B3 dari *Larutan uji*.

Hitung persentase semua puncak yang terelusi sebelum puncak basitrasin B1 dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{preB1}}{r_T} \right) 100$$

r_{preB1} adalah jumlah semua respons puncak yang terelusi sebelum puncak basitrasin B1 dari *Larutan uji*. Hitung persentase basitrasin F dengan rumus:

$$\left(\frac{r_F}{r_A} \right) 100$$

r_F dan r_A berturut-turut adalah respons puncak basitrasin F dan basitrasin A dari *Larutan uji*.

Tabel

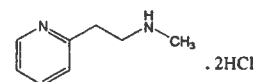
Nama Komponen	Waktu Retensi Relatif
Basitrasin C1	0,5
Basitrasin C2	0,6
Basitrasin C3	0,6
Basitrasin B1	0,7
Basitrasin B2	0,7
Basitrasin B3	0,8
Basitrasin A	1,0
Basitrasin F	2,4

Perubahan:

Penandaan Cantumkan keterangan yang menunjukkan hanya digunakan untuk obat nonparenteral. Jika dikemas untuk pemakaian resep, tidak steril dan potensi tidak dijamin lebih dari 60 hari setelah dibuka, cantumkan jumlah basitrasin dalam unit per mg. ^aJika digunakan untuk sediaan steril, pada etiket dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk penggunaan sediaan steril. ■

Tambahkan monografi

BETAHISTIN HIDROKLORIDA Betahistine Hydrochloride



2-[2-(Metilamino)etil]piridin dihidroklorida [5579-84-0]

$C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$

BM 209,12

Betahistin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Putih sampai hampir kuning, serbuk hablur, sangat higroskopis. Melebur antara 151° dan 154°.

Kelarutan Sangat larut dalam air; mudah larut dalam alkohol; praktis tidak larut dalam isopropil alkohol.

Baku pembanding Betahistin Hidroklorida BPFI.

Identifikasi

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

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

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 10.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100°-105° hingga bobot tetap.

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

Senyawa Sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif (F)	Batas (%)
2-(2-Hidroksi-etil) piridin	0,3	0,5	0,2
2-Vinilpiridin	0,4	0,4	0,2
N-Metil-N,N-bis(2-piridin-2-il-etil)amin	2,4	1,4	0,2
Cemaran lain	-	1,0	masing-masing 0,1
Jumlah semua cemaran	-	-	0,5

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

Fase Gerak dan Sistem kromatografi lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 38 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran, dengan rumus:

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

F adalah faktor respons relatif dari cemaran yang tertera pada Tabel; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_s adalah jumlah semua respons puncak, dengan memperhitungkan faktor respons relatif:

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

Dapar amonium asetat Larutkan lebih kurang 0,69 g amonium asetat P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 4,7 dengan penambahan asam asetat glasial P.

Fase gerak Buat campuran 350 ml asetonitril P dan 650 ml Dipar amonium asetat, yang mengandung 2,88 g natrium lauril sulfat P. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Betahistin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,38 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 38 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,0 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi L1. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak betahistin 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, betahistin hidroklorida, $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Betahistin Hidroklorida BPFI dalam mg per ml Larutan baku, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

BETAMETASON NATRIUM FOSFAT Betamethasone Sodium Phosphate

Perubahan:

$C_{22}H_{28}FN_2O_8P$

BM 516,40.

Perubahan:

Baku pembanding *Betametason Natrium Fosfat BPF1*, "Tidak boleh dikeringkan. Lakukan *Penetapan kadar air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan, "simpan dalam wadah tertutup rapat di tempat kering. Bahan ini bersifat higroskopis."

Perubahan:

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,07 M (3:2)* "Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>."

Larutan baku Timbang saksama "sejumlah, *Betametason Natrium Fosfat BPF1*, "larutkan dalam campuran *metanol P-air (3:2)* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan pelarut yang sama, hingga kadar lebih kurang 0,17 mg per ml."

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang "34 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan campuran *metanol P-air (3:2)* sampai tanda."

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom "3,9 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1* pada "laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam "respons, puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: "Faktor ikutan tidak lebih dari 2, dan simpangan baku relatif pada 5 kali penyuntikan tidak lebih dari 3,0%.

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 jumlah dalam mg, "betametason natrium fosfat, $C_{22}H_{28}FN_2O_8P$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Betametason Natrium Fosfat BPF1*, dalam mg per ml *Larutan baku*; "r_U dan r_S berturut-turut

adalah respons puncak betametason natrium fosfat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*."

BETAMETASON VALERAT Betamethasone Valerate

Perubahan:

$C_{27}H_{37}FO_6$

BM 476,59.

Perubahan:

Baku pembanding *Betametason Valerat BPF1*, "tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat." *Beklometason Dipropionat BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. "Simpan dalam wadah tertutup rapat."

Tambahan persyaratan:

"Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fasa gerak Buat campuran *asetonitril P-air-asam asetat glasial P (550:450:1)*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 4 mg zat, masukkan ke dalam labu yang sesuai. Tambahkan 10 ml *Fase gerak*, kocok hingga larut.

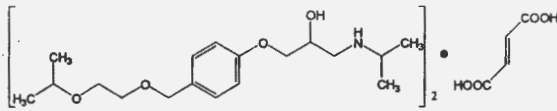
Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak betametason valerat dan puncak cemaran lain tidak kurang dari 1,5; dan efisiensi kolom tidak kurang dari 9000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran; dan r_T adalah jumlah semua respons puncak."

Tambahan monografi
BISOPROLOL FUMARAT
Bisoprolol Fumarate



(±)-1-[[α-(2-isopropoksietoksi)-p-tolil]oksi]-3-(isopropilamino)-2-propanol fumarat (2:1) (garam)[104344-23-2]
 (C₁₈H₃₁NO₄)₂·C₄H₄O₄ BM 766,96

Bisoprolol Fumarat mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,0% (C₁₈H₃₁NO₄)₂·C₄H₄O₄, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk kristal putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam metanol; mudah larut dalam kloroform, dalam asam asetat glasial dan dalam alkohol; sukar larut dalam aseton dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Bisoprolol Fumarat BPF1*, lakukan pengeringan pada 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Bisoprolol Fumarat BPF1*.

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

Rotasi jenis <1081> Antara -2° dan +2°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml dalam metanol P.

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

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

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

Kemurnian kromatografi Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Hitung persentase jumlah semua cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah jumlah semua respons puncak, tidak termasuk respons puncak asam fumarat dan bisoprolol; r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Asam fumarat Tidak kurang dari 14,8% dan tidak lebih dari 15,4% asam fumarat, dihitung terhadap zat anhidrat. Timbang saksama sejumlah lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala dan larutkan dalam 70 ml etanol mutlak P. Tambahkan 8 ml tetrabutyl amonium hidroksida 0,1 N LV dan aduk selama 2 menit. Titrasi dengan tetrabutyl amonium hidroksida 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometri menggunakan elektroda gelas-kalomel. Jika perlu lakukan penetapan blangko dan koreksi.

1 ml tetrabutyl amonium hidroksida 0,1 N setara dengan 5,804 mg asam fumarat

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

Pengencer Buat campuran asetonitril P-air (35:65).

Fase gerak Tambahkan 5 ml asam heptafluorobutirat P, 5 ml dietilamina P dan 2,5 ml asam format P ke dalam labu yang berisi 1000 ml *Pengencer*. Campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan propanolol hidroklorida dan bisoprolol fumarat dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 ml per ml dan 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak bisoprolol dan puncak propanolol tidak kurang dari 7,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Bisoprolol Fumarat 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, pada suhu ruang.

Tambahan monografi

TABLET BISOPROLOL FUMARAT Bisoprolol Fumarate Tablets

Tablet Bisoprolol Fumarat mengandung Bisoprolol Fumarat $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bisoprolol Fumarat BPFI*, lakukan pengeringan pada 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *diklormetana P-metanol P-amonia P* (70:10:0,8).

Larutan baku Timbang sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFI*, larutkan dalam campuran *diklormetana P-metanol P* (70:30) hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan uji Serbukkan tidak kurang dari 5 tablet dan timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg bisoprolol fumarat, masukkan ke dalam labu 50 ml. Tambahkan lebih kurang 20 ml campuran *diklormetana P-metanol P* (70:30), kocok selama 30 menit, sentrifus dan gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang dua per tiga tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap, keringkan dengan dialiri udara dingin. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet pada panjang

gelombang 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *metanol P-air- trietilamina P-asam fosfat P* (160:35:5:2,5).

Fase gerak Buat campuran *trietilamina P-air-metanol P* (2:100:68), atur pH hingga $4,0 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar dua kali kadar bisoprolol fumarat dalam *Larutan uji*.

Larutan baku Campur sejumlah volume sama *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer*.

Larutan uji Gunakan sejumlah filtrat larutan disolusi dan encerkan dengan volume sama, menggunakan *Pengencer*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm x 33 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam 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 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak bisoprolol. Hitung jumlah dalam mg, bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika produk memenuhi uji ini, penandaan mencantumkan memenuhi *Uji 2 Disolusi*.

Media disolusi: 900 ml *natrium klorida 0,5 M*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ yang terlarut seperti yang tertera pada *Uji 1*.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$, 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>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (35:65).

Fase gerak Tambahkan berturut-turut 5 ml *asam heptafluorobutirat P*, 5 ml *dietilamina P* dan 2,5 ml *asam formiat P* ke dalam labu yang berisi 1000 ml. **Pengencer**. Campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *propranolol hidroklorida* dan *bisoprolol fumarat* dalam **Pengencer** hingga kadar masing-masing 0,5 mg per ml dan 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan **Pengencer** hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg *bisoprolol fumarat*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Tambahkan 10 ml **Pengencer** dan sonikasi selama 10 menit. Dinginkan dan encerkan dengan **Pengencer** sampai tanda. Sentrifus selama 20 menit dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan kesesuaian sistem** dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada **Prosedur**: resolusi, *R*, antara puncak *bisoprolol* dan puncak *propranolol* tidak kurang dari 7,0. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku** dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada **Prosedur**: 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, *bisoprolol fumarat*, (C₁₈H₃₁NO₄)₂.C₄H₄O₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus :

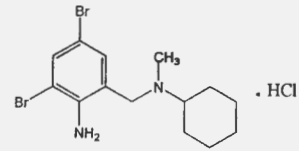
$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Bisoprolol Fumarat BPF1* 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, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket dinyatakan *Uji 2 Disolusi* jika tidak digunakan *Uji 1*.

Tambahan monografi BROMHEKSIN HIDROKLORIDA Bromhexine Hydrochloride



N-(2-Amino-3,5-dibromobenzil)-*N*-metilsikloheksanamin hidroklorida [611-75-6]

C₁₄H₂₀Br₂N₂.HCl

BM 412,6

Bromheksin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% C₁₄H₂₀Br₂N₂.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, sukar larut dalam etanol dan dalam metilena klorida.

Baku pembanding *Bromheksin Hidroklorida BPF1*, *Senyawa Sejenis C Bromheksin BPF1*.

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 *Bromheksin Hidroklorida BPF1*. Jika spektrum yang berasal dari padatan menunjukkan perbedaan, larutkan zat dan baku pembanding secara terpisah dalam *metanol P*, uapkan hingga kering dan gunakan residu untuk penetapan.

B. Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 1 ml *metanol P* dan tambahkan 1 ml air. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Warna dan akromisitas <1291> Larutkan 600 mg zat dalam 20 ml *metanol P*: Larutan jernih dan warna tidak lebih intensif daripada larutan pembanding *W₆*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; Lakukan pengeringan pada suhu 100°-105° menggunakan 1 g zat.

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

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A bromheksin, senyawa sejenis B bromheksin, senyawa sejenis C bromheksin, senyawa sejenis D bromheksin, dan senyawa sejenis E bromheksin tidak lebih dari 0,2%; tidak lebih dari satu puncak senyawa sejenis bromheksin yang lebih besar dari 0,1%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan

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

Larutan asam fosfat pH 7,0 Pipet 0,5 ml asam fosfat P ke dalam labu berisi 950 ml air, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan lebih kurang 1,5 ml *trietilamina P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fasa gerak Buat campuran *Larutan asam fosfat pH 7,0-asetonitril P* (20:80). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis C Bromheksin BPF1* masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan 1 ml *Larutan uji*. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 248 nm dan kolom 4,6 mm x 12 cm berisi bahan pengisi L1 "end capped" dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak senyawa sejenis C bromheksin dan puncak bromheksin hidroklorida tidak kurang dari 12,0; waktu retensi relatif bromheksin, senyawa sejenis A bromheksin, senyawa sejenis B bromheksin, senyawa sejenis C bromheksin dan senyawa sejenis D bromheksin berturut turut adalah 1,0; 0,1; 0,2; 0,4 dan 0,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama 2,5 kali waktu retensi bromheksin rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase cemaran berdasarkan perbandingan puncak kromatogram. Abaikan puncak dengan respons setengah kali respons puncak utama *Larutan baku 2*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 70 ml *etanol P* dan tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 M*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* tentukan titik akhir secara potensiometrik. Baca volume diantara 2 titik infleksi.

1 ml *natrium hidroksida 0,1 N setara dengan*
41,26 mg $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$

Wadah dan penyimpanan Terlindung dari cahaya.

BROMOKRIPTIN MESILAT Bromocriptine Mesylate

Perubahan:

Baku pembanding *Bromokriptin Mesilat BPF1*, higroskopik, lakukan penetapan "senyawa mudah menguap", menggunakan analisis termogravimetrik. Panaskan 5 mg sampai 10 mg, mulai dari 25° sampai 160° dengan kenaikan 10° per menit dan dialiri nitrogen P lebih kurang 45 ml per menit. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat yang sejuk.

Hilangkan persyaratan:

"**Senyawa sejenis** [Catatan Lakukan pengujian dengan segera dan terlindung dari cahaya matahari maupun cahaya lampu, pembuatan larutan uji dan penotolan dilakukan terakhir.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang bromokriptin 10 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPF1*, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1) hingga kadar setara dengan lebih kurang 0,10; 0,05 dan 0,025 mg bromokriptin per ml atau setara 1,0%; 0,5% dan 0,25% dari *Larutan baku*.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku* dalam bentuk pita 1 cm pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dilapisi dengan kertas saring dan yang sebelumnya telah dijenuhkan selama 20 menit dengan fase gerak *metilena klorida P -dioksan P -etanol P -amonium hidroksida P* (180:15:5:0,1) biarkan merambat hingga 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan dalam hampa udara pada suhu ruang selama 30 menit. Semprot lempeng dengan *Pereaksi Dragendorf*, kemudian dengan *hidrogen peroksida LP*, tutup dengan lempeng kaca untuk mencegah penguapan dan segera amati: bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Enceran larutan baku 1,0%* dan bercak lain tidak lebih besar atau lebih intensif bercak *Enceran larutan baku 0,5%*. Jumlah senyawa sejenis tidak lebih besar dari 1,5%.

Tambahan persyaratan:

"**Kemurnian kromatografi** Bromokriptin tidak lebih dari 0,4%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair*

kinerja tinggi seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 7,0 Timbang saksama lebih kurang 27,22 g kalium fosfat monobasa P, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000-ml. Pipet 50 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 29,1 ml natrium hidroksida 0,2 M. Encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar sitrat Buat larutan asam sitrat 0,1 N, atur pH hingga 2,0 dengan penambahan asam klorida P.

Pengencer Buat campuran metanol P-Dapar sitrat (1:1).

Larutan A Buat campuran **Dapar fosfat pH 7,0-asetonitril P** (57:43).

Larutan B Buat campuran **Dapar fosfat pH 7,0-asetonitril P** (40:60).

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah α -ergokriptin dan zat, larutkan dalam **Pengencer** hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,0 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPF1*, larutkan dalam metanol P, encerkan dengan **Dapar sitrat** sejumlah volume sama, encerkan kembali dengan **Pengencer** secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 4,6 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 46 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dengan 5,0 ml metanol P dan encerkan dengan **Dapar sitrat** sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 μ m. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	Kesetimbangan
0-18	100	0	Isokratik
18-30	100→0	0→100	Gradien linier
30-40	0	100	Isokratik
40-41	0→100	100→0	Gradien linier

Lakukan kromatografi terhadap **Larutan kesesuaian sistem**, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif α -ergokriptin dan bromokriptin mesilat berturut-turut lebih kurang 0,46 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak α -ergokriptin dan puncak bromokriptin mesilat tidak kurang dari 15; dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi

puncak bromokriptin mesilat antara 17 dan 20 menit; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$1000F \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif yang setara dengan 0,7 untuk tiap puncak yang eluasi pada waktu retensi relatif 0,9 atau kurang dan setara dengan 1,0 untuk semua puncak lainnya; *C* adalah kadar *Bromokriptin Mesilat BPF1* dalam mg per ml **Larutan baku**; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam pembuatan **Larutan uji**; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari **Larutan uji**; dan *r_s* adalah respons puncak bromokriptin dari **Larutan baku**.

TABLET BROMOKRIPTIN MESILAT Bromocriptine Mesylate Tablets

Perubahan:

Baku pembanding *Bromokriptin Mesilat BPF1*, higroskopik, lakukan penetapan "senyawa mudah menguap", menggunakan analisis termogravimetrik. Panaskan 5 mg sampai 10 mg mulai dari 25° sampai 160° dengan kenaikan 10° per menit dan dialiri nitrogen P lebih kurang 45 ml per menit. "Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat sejuk."

Perubahan:

Disolusi <1231>

"Uji 1 Jika produk tersebut memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi Uji 1 Disolusi."

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 1: 120 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$, yang terlarut secara spektrofotometri dari larutan disolusi yang baru disaring melalui penyaring serat kaca dan larutan baku *Bromokriptin Mesilat BPF1*, dalam media yang sama pada panjang gelombang eksitasi 315 nm dan panjang gelombang emisi 445 nm. Sejumlah etanol P tidak lebih dari 5% dari volume total larutan baku dapat digunakan untuk melarutkan *Bromokriptin Mesilat BPF1*, sebelum diencerkan dengan **Media disolusi**.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) bromokriptin, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika produk tersebut memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi *Uji 2 Disolusi*.

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran asetonitril *P*-amonium karbonat 0,01 M (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPF1*, larutkan dalam *metanol P*, dan encerkan secara kuantitatif dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang sama dengan larutan disolusi.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam 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 10 µl) *Larutan baku* dan filtrat larutan disolusi ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah bromokriptin, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$ yang terlarut dengan membandingkan respons puncak larutan disolusi terhadap *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) bromokriptin, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan :

Senyawa sejenis Jumlah senyawa sejenis tidak lebih dari 5,0%; [Catatan Lakukan pengujian dengan segera dan terlindung dari cahaya matahari maupun cahaya lampu, pembuatan *Larutan uji* dan penotolan dilakukan terakhir.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran metilena klorida *P*-dioksan *P*-etanol *P*-amonium hidroksida *P* (180:15:5:0,1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 0,10 mg; 0,30 mg dan 0,50 mg bromokriptin per ml atau setara dengan lebih kurang 1,0%; 3,0% dan 5,0%.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg bromokriptin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan

10,0 ml *metanol P*, dan campur selama 20 menit. Sentrifus pada 4000 rpm selama 10 menit biarkan memisah dan gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µl *Larutan baku* dan 10 µl *Enceran larutan baku* dan 50 µl *Larutan uji* dalam bentuk pita 1 cm pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Keringkan lempeng dalam aliran udara dingin selama 5 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang sebelumnya telah dijenuhkan selama 20 menit dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan dalam hampa udara pada suhu ruang selama 15 menit. Semprot lempeng dengan *Larutan o-ftalaldehida P* 0,2% dalam *asam sulfat P*. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet panjang. Bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Enceran larutan baku* 3,0% dan bercak lain tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Enceran larutan baku* 1,0%.

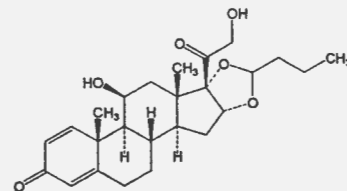
Tambahan persyaratan:

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

Tambahan monografi

BUDESONID

Budesonide



(*RS*)- 11β,16α,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dionsiklik 16,17-asetal dengan butiraldehida [51372-29-3; 51372-28-2; 51333-22-3]

$C_{25}H_{34}O_6$

BM 430,53

Budesonid adalah suatu campuran epimer A (C-22A) dan epimer B (C-22R). Mengandung epimer A, tidak kurang dari 44,0% dan tidak lebih dari 51,0%; jumlah kedua epimer, $C_{25}H_{34}O_6$, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Catatan Semua larutan yang mengandung budesonid disimpan terlindung dari cahaya].

Pemerian serbuk hablur putih atau hampir putih, tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform, agak sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam air dan dalam heptana.

Baku pembanding *Budesonid BPF1*.

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 Budesonid BPF1.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 25 µg per ml dalam metanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Budesonid BPF1.

Batas mikroba <51> Total angka mikroba aerobik tidak lebih dari 1000 cfu per g, dan total angka kapang dan kamir tidak lebih dari 100 cfu per g.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Budesonid 21-asetat Tidak lebih dari 0,1 %; Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar, Larutan baku, dan Larutan uji Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar.

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

Sistem Kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 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 respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif epimer budesonida 21-asetat tereluasi pertama, epimer budesonida 21-asetat tereluasi kedua, epimer budesonid tereluasi pertama (epimer B), epimer budesonid tereluasi kedua (epimer A), berturut-turut lebih kurang 3,1; 3,2; 1,0; dan 1,1; efisiensi kolom puncak budesonid epimer B tidak kurang dari 5500 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak.

Hitung persentase budesonid 21-asetat dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah jumlah respons puncak dua epimer budesonid 21-asetat; dan r_s adalah jumlah respons puncak dua budesonid.

11-ketobudesonid Tidak lebih dari 0,2%; Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar, Larutan baku, dan Larutan uji lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P-isopropanol P* (65:26:9). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dua epimer 11-ketobudesonid; 21-dehidrobudesonid; 14,15-dehidrobudesonid; dan epimer budesonid tereluasi pertama (epimer B) berturut-turut lebih kurang 0,73 dan 0,78; 0,68; 0,84 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak epimer pertama 11-ketobudesonid dan puncak 21-dehidrobudesonid tidak kurang dari 1,0 dan antara epimer kedua 11-ketobudesonid dan 14,15-dehidro budesonid tidak kurang dari 1,2; efisiensi kolom puncak budesonid epimer B tidak kurang dari 5500 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak.

Hitung persentase 11-ketobudesonid dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah jumlah respons puncak dua ketobudesonid; dan r_u adalah jumlah respons puncak dua budesonid.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
16α-hidroksilprednisolon ¹	0,11	0,2
D-homo budesonid ²	0,36	0,10
21- dehidrobudesonid (epimer) ³	0,61;0,66	0,07
14,15-dehidrobudesonid ⁴	0,86	0,10
Jumlah cemaran spesifik	-	0,4
Cemaran lain	-	masing-masing 0,10
Jumlah cemaran tidak spesifik	-	0,4

¹11β, 16α, 17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion.

²16α,17-[(1RS)-etilidenbis(oxo)]-11β,21-dihidroksi pregna-1,4-diena 3,20-dion.

³16α,17-[(1RS)-butilidenbis(oxo)]-11β-hidroksi-3,20-dioksopregna-1,4- diena-21-al.

⁴16α,17-[(1RS)-butilidenbis(oxo)]-11β-21-dihidroksi pregna-1,4,14-triena-3,20-dion.

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

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, dan Larutan uji Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 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 respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom puncak budesonid epimer B tidak kurang dari 5500 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak tiap cemaran; dan r_s adalah jumlah respons semua puncak.

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

Dapar Larutkan 3,17 g natrium fosfat monobasa *P* dalam air, tambahkan 0,23 g asam fosfat *P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Atur pH hingga $3,2 \pm 0,1$.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (68:32). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Budesonid *BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Jumlah *asetonitril P* dalam *Larutan baku* tidak lebih 30% dari volume akhir.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 15 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 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 respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk epimer A terhadap epimer B adalah 1,1; resolusi, *R*, antara dua puncak epimer budesonid lebih besar dari 1,5; dan efisiensi kolom puncak budesonid epimer B tidak kurang dari 5500 lempeng teoritis.

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 epimer A, $C_{25}H_{34}O_6$, dalam zat dengan rumus:

$$100 \left[\frac{r_{UA}}{(r_{UA} + r_{UB})} \right]$$

r_{UA} dan r_{UB} berturut-turut adalah respons puncak epimer A dan epimer B dari *Larutan uji*.

Hitung jumlah dalam mg, budesonid, $C_{25}H_{34}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

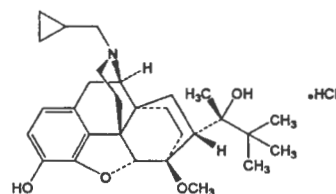
$$50C \left[\frac{(r_{UA} + r_{UB})}{(r_{SA} + r_{SB})} \right]$$

C adalah kadar Budesonid *BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_{SA} dan r_{SB} berturut-turut adalah respons puncak epimer A dan epimer B yang diperoleh dari *Larutan baku*.

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

Tambahan monografi

BUPRENORFIN HIDROKLORIDA Buprenorphine Hydrochloride



21-Siklopropil-7α-[(S)-1-hidroksi-1,2,2-trimetilpropil] - 6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidrooripavina hidroklorida [53152-21-9]

$C_{29}H_{41}NO_4 \cdot HCl$

BM 504.10

Buprenorfin hidroklorida mengandung $C_{29}H_{41}NO_4 \cdot HCl$, tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih, bersifat sedikit asam.

Kelarutan Sukar larut dalam air.

Baku pembanding Buprenorfin Hidroklorida *BPFI*. tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya. *Senyawa Sejenis A* Buprenorfin Hidroklorida *BPFI*, tidak boleh

dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Buprenorfin Hidroklorida BPF1*.

B. Ke dalam 0,5 ml larutan zat dengan kadar 50 mg per ml metanol P, tambahkan 0,2 ml larutan kalium besi(III)sianida P (1 dalam 10) yang dibuat segar (pada saat akan digunakan) dan 0,5 ml besi(III) klorida LP, segera terjadi warna biru.

C. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi Klorida cara A, B dan C seperti yang tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -92° dan -98° ; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per ml metanol P.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

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

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

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,25%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,65%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol P-larutan amonium asetat 1%-asam asetat glasial P (60:10:0,01), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Buprenorfin Hidroklorida BPF1* dan *Senyawa sejenis A Buprenorfin Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar masing-masing lebih kurang 12,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak buprenorfin hidroklorida dan puncak senyawa sejenis A buprenorfin hidroklorida tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 6500 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. Lakukan kromatografi tidak kurang dari dua kali waktu retensi buprenorfin hidroklorida. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat, dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; r_s adalah respons puncak buprenorfin hidroklorida dari Larutan baku; C_s adalah kadar *Buprenorfin Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar buprenorfin hidroklorida dalam mg per ml Larutan uji.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial P, tambahkan 10 ml raksa(II)asetat LP dan 2 tetes kristal violet LP, dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV hingga titik akhir berwarna hijau. Jika perlu lakukan penetapan blangko.

1 ml asam perklorat 0,1 N setara dengan
50,41 mg $C_{29}H_{41}NO_4 \cdot HCl$

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

DAKTINOMISIN

Dactinomycin

$C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$

BM 1255,42

Perubahan :

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

DAPSON

Dapsone

Perubahan:

Dapson mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Perubahan:

Baku pembanding Dapson BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Perubahan:

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

Fase gerak Masukkan masing-masing 100 ml *isopropil alkohol P*, *asetonitril P* dan *etil asetat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan tanpa di campur sejumlah "heksana P", sampai tanda, campur, dan biarkan dingin hingga suhu ruang.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dapson BPF1*, larutkan dalam "Fase gerak", hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar *Larutan baku* lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dan encerkan dengan "Fase gerak", sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi L3 dengan ukuran partikel 10 µm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih 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 jumlah dalam mg, dapson, C₁₂H₁₂N₂O₂S, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Dapson BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

DAUNORUBISIN HIDROKLORIDA

Daunorubicin Hydrochloride

Perubahan:C₂₇H₂₉NO₁₀.HCl

BM "563,98,

Perubahan:

Baku pembanding *Daunorubisin Hidroklorida BPF1*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. "Untuk penggunaan kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku. Biarkan hingga suhu ruang sebelum dibuka."

Perubahan:

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

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P (62:38), atur pH hingga 2,2 ± 0,2 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jumlah asetonitril dapat bervariasi untuk memenuhi persyaratan kesesuaian sistem dan untuk mendapatkan waktu eluasi daunorubisin yang sesuai. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Daunorubisin Hidroklorida BPF1*, larutkan dengan "Fase gerak", hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan resolusi Timbang sejumlah doksorubisin hidroklorida larutkan dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan "Fase gerak", sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap "Larutan resolusi", dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: "waktu retensi relatif doksorubisin dan daunorubisin berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak doksorubisin dan puncak daunorubisin tidak kurang dari 3,0." Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam 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 5 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung kadar dalam µg, daunorubisin, C₂₇H₂₉NO₁₀, tiap mg zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar daunorubisin dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; "r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*."

DEFEROKSAMIN MESILAT

Deferoxamine Mesylate

Perubahan:

Deferoksamin Mesilat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₅H₄₈N₆O₈CH₄O₃S, dihitung "terhadap zat anhidrat."

Perubahan:

Baku pembanding *Deferoksamin Mesilat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. "Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*, [Catatan *Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi*]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.■

Tambahan persyaratan:

"**Syarat lain** Jika pada etiket tertera deferoksamin mesilat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> *Penandaan dalam Injections* dan *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang 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 yang tertera pada *Deferoksamin mesilat untuk injeksi*.■

Tambahan persyaratan:

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

"DEFEROKSAMIN MESILAT UNTUK INJEKSI Deferoxamine Mesylate for Injection.■

Perubahan:

"Deferoksamin Mesilat untuk injeksi mengandung deferoksamin mesilat, $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.■

Perubahan:

Baku pembanding *Deferoksamin Mesilat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. "Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*, [Catatan *Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi*]. Rekonstitusi semua isi. Gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.■

Perubahan:

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, larutan terkonstitusi yang disiapkan dari deferoksamin mesilat "untuk injeksi,■ memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti yang tertera pada *Injections*.

Perubahan:**Penetapan kadar**

"*Larutan besi(III) klorida dan Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Deferoksamin Mesilat*.

Larutan uji Konstitusikan isi 1 vial dengan air, dan encerkan dengan air secara kuantitatif dan bertahap, hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Deferoksamin Mesilat*.

Hitung jumlah dalam mg, deferoksamin mesilat, $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$, dalam vial dengan rumus:

$$CV \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Deferoksamin Mesilat BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume air dalam ml yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.■

DEKSAMETASON**Dexamethasone****Hilangkan persyaratan:**

"**Cemaran Umum** <481>

Larutan uji Gunakan campuran kloroform *P-metanol P* (90:10).

Larutan baku Gunakan campuran kloroform *P-metanol P* (90:10).

Fase gerak Gunakan campuran air-metanol *P* (1,2:8) yang ditambahkan ke dalam campuran eter *P-metilena klorida P* (15:77).

Penampakan bercak Gunakan teknik penampakan bercak nomor 1.■

Tambahan persyaratan:

"**Kemurnian kromatografi** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar format Larutkan 1,32 g amonium format *P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,6 dengan penambahan asam format *P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar format-asetonitril P* (67:33), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 180 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Masukkan lebih kurang 33 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Dapar format* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak. ■

DEKSAMETASON ASETAT

Dexamethasone Acetate

$C_{24}H_{31}FO_6 \cdot H_2O$
Anhidrat

■BM 452,51,
■BM 434,51,■

Perubahan:

Baku pembanding *Deksametason Asetat BPF1*, lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada suhu 105° selama 3 jam. ■Simpan dalam wadah tertutup rapat.■

Hilangkan persyaratan:

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

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Tambahan persyaratan:

■Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar format Larutkan 1,32 g *amonium format P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,6 dengan penambahan *asam format P*.

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

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 40 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Dapar format* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja

tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5400 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak. ■

Perubahan:

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

■Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (550:450), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 6,0 Buat campuran 3 ml *natrium hidroksida 1 N*, 138 ml *kalium klorida 0,5 N*, dan 50 ml *kalium fosfat monobasa P 0,5 M*, dalam labu tentukur 1000-ml encerkan dengan air sampai tanda.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-Dapar pH 6,0* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Deksametason Asetat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 100 ml *Pengencer* dan sonikasi hingga larutan jernih. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 100 ml *Pengencer* dan sonikasi hingga larutan jernih. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi 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* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 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 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, deksametason asetat, $C_{24}H_{31}FO_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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

Perubahan:

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan pada suhu 25° , masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30° .

Tambahan persyaratan:

Penandaan Pada etiket dicantumkan hidrat atau anhidrat.

DEKSAMETASON NATRIUM FOSFAT Dexamethasone Sodium Phosphate

Perubahan:

Baku pembanding *Deksametason BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. *Deksametason Fosfat BPFI*, bahan ini adalah asam deksametason fosfat; lakukan pengeringan pada tekanan 5 mmHg dan suhu 40° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan:

Deksametason bebas Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat larutan 7,5 ml *trietilamina P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 5,4 dengan penambahan *asam fosfat P*. Campur larutan ini dengan *metanol P* (74:26), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason Fosfat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Buat larutan kedua, timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P*-air (1:1) hingga kadar lebih kurang 50 μg per ml. Pipet 10 ml larutan pertama dan 1 ml larutan kedua ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga diperoleh *Larutan baku* dengan kadar *Deksametason Fosfat BPFI* 50 μg per ml dan kadar *Deksametason BPFI* 0,5 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5

ml larutan ini masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Deksametason fosfat BPFI* dan *Deksametason BPFI* dalam *Fase gerak* berturut-turut mengandung 0,05 mg per ml dan 0,02 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,5 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 μm , laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom puncak analit tidak kurang dari 900 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan resolusi, R , antara puncak deksametason fosfat dan deksametason tidak kurang dari 1,8 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 deksametason.

Hitung jumlah μg , deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Deksametason BPFI* dalam μg per ml *Larutan baku*, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak deksametason dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan:

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar asetat Larutkan 7 g *amonium asetat P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Larutan 1 Buat campuran *metanol P*-air-*Dapar asetat* (7:7:6), saring dan awaudarakan.

Larutan 2 Buat campuran *metanol P*-*Dapar asetat* (7:3), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan 1* dan *Larutan 2* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan 1* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih

kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan 1 (%)	Larutan 2 (%)	Eluasi
0	90	10	Kesetimbangan
0 – 3,5	90	10	Isokratik
3,5 – 23,5	90→60	10→40	Gradien linier
23,5–34,5	60→5	40→95	Gradien linier
34,5–59,5	5	95	Isokratik
59,5 – 60	5→90	95→10	Gradien linier

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara puncak utama dan cemaran terdekat tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 15 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak. ■

Perubahan:

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

■ *Dapar* Larutkan 7 g amonium asetat P dalam 1000 ml air, atur pH hingga $4,00 \pm 0,05$ dengan penambahan asam asetat glasial P.

Larutan 1 Buat campuran metanol P-air-Dapar (35:35:30), saring dan awaudarkan.

Larutan 2 Buat campuran metanol P-Dapar (7:3), saring dan awaudarkan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan 1* dan *Larutan 2* seperti yang tertera pada *Sistem Kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Deksametason Fosfat BPF1, larutkan dalam *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 0,92 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom

4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan 1 (%)	Larutan 2 (%)	Eluasi
0	90	10	Kesetimbangan
0 – 3,5	90	10	Isokratik
3,5 – 24	90→60	10→40	Gradien linier
24 – 35	60→5	40→95	Gradien linier
35 – 60	5	95	Isokratik
60 – 60,1	5→90	95→10	Gradien linier
60,1 – 65	90	10	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara puncak deksametason fosfat dan cemaran terdekat tidak kurang dari 1,0.

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, deksametason natrium fosfat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{516,41}{472,45} \right) C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

516,41 dan 472,45 berturut-turut adalah bobot molkul dari deksametason natrium fosfat dan deksametason fosfat; *C* adalah kadar Deksametason Fosfat BPF1 dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. ■

DEKSBROMFENIRAMIN MALEAT Dexbrompheniramine Maleate

Perubahan:

Baku pembanding Deksbromfeniramin Maleat BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam sebelum digunakan. ■ Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. ■

Perubahan:

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Deksbromfeniramin Maleat BPF1.

Tambahan monografi**LARUTAN ORAL****DEKSKLORFENIRAMIN MALEAT****Dexchlorpheniramine Maleate Oral Solution**

Larutan oral Deksklorfeniramin Maleat mengandung Deksklorfeniramin Maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deksklorfeniramin Maleat BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Uapkan sejumlah ekstrak yang diperoleh dari *Penetapan kadar* di atas tangas uap hingga volumenya sedikit, pindahkan pada wadah yang sesuai, dan uapkan hingga uap heksana tidak dapat diuapkan lagi. Pindahkan residu ke dalam labu bertutup dengan empat kali penambahan 3 ml *dimetilformamida P*, encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga 15 ml. *Rotasi Jenis* <1081> Antara $+0,06^\circ$ dan $+0,11^\circ$. (berbeda dengan klorfeniramin maleat) Lakukan penetapan menggunakan tabung 100-mm, setelah dikoreksi terhadap blangko.

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum panjang gelombang yang sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Etanol <1041> Antara 5,0% dan 7,0%.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Deksklorfeniramin Maleat BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan dan masukkan ke dalam corong pisah, atur pH hingga 11 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 1N*, dinginkan. Ekstraksi dua kali masing masing dengan 50 ml *heksana P*, tiap kali selama 2 menit, campurkan ekstrak dalam corong pisah lainnya. Ekstraksi larutan heksana dua kali masing masing dengan 40 ml larutan *asam klorida P* encer (1 dalam 20), campurkan ekstrak asam ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan larutan *asam klorida P* encer (1 dalam 20) sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama, selanjutnya masukkan filtrat ke dalam Erlenmeyer bertutup. Kadar deksklorfeniramin maleat dalam *Larutan baku* lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume larutan oral, setara dengan lebih kurang 40 mg deksklorfeniramin maleat, masukkan ke dalam corong pisah 250-ml, menggunakan pipet yang sudah dikalibrasi. Bilas pipet menggunakan sedikit air, masukkan bilasan ke dalam corong pisah, atur pH hingga pH 11 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 1N*, dinginkan. Ekstraksi lima kali tiap kali dengan 70 ml *heksana P*, campur ekstrak heksana dalam corong pisah 500-ml dan

cuci larutan heksana dengan dua kali 10-ml larutan natrium hidroksida (1 dalam 250). Ekstraksi campuran bilasan basa dengan dua kali 20 ml *heksana P*, dan tambahkan ekstrak ini ke dalam larutan basa hasil bilasan heksana. Saring larutan heksana melalui kapas yang telah dijenuhkan dengan *heksana P*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, bilas corong pisah dengan sejumlah *heksana P*, lewatkan bilasan melalui saringan untuk mencukupkan volume, kocok. Pipet 50 ml larutan masukkan ke dalam corong pisah (Simpan sisa ekstraksi untuk uji *Identifikasi A*), dan lakukan sesuai yang tertera pada *Larutan baku* mulai dari "Ekstraksi larutan heksana ...".

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 264 nm, menggunakan larutan *asam klorida P* encer (1 dalam 20) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam tiap ml larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Deksklorfeniramin Maleat BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume larutan oral yang digunakan dalam ml; dan *A_U* dan *A_S* adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah kedap udara, terlindung dari cahaya.

DEKSTRAN 40**Dextran 40****Tambahan persyaratan:**

■ *Dekstran* [9004-54-0] ■

Perubahan:

Dekstran 40 adalah hasil "hidrolisis terkendali dan fraksinasi" dari polisakarida yang diperoleh dari hasil fermentasi "strain tertentu" *Leuconostoc mesenteroides* "(NRRL; B.512F; NCTC,10817) dalam substrat sukrosa; merupakan polimer glukosa yang pengikatan antara unit-unit glukosa hampir semua α -1: 6 jenis. Bobot molekul rata-rata antara 35.000 hingga 45.000. ■

Tambahan persyaratan:

■ **Baku pembanding** *Dekstran 40 BPFi*. *Dekstran 4 kalibrasi BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 10 kalibrasi BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 40 kalibrasi BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 70 kalibrasi BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 250*

kalibrasi BPF1, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. Penanda Dekstran V_0 BPF1; Dekstran 40 kesesuaian sistem BPF1; Endotoksin BPF1, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin. ■

Perubahan:

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam Kalium Bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti Dekstran 40 BPF1.

B. Larutkan Dekstran 40 dalam air untuk membuat empat larutan uji dengan kadar yang akurat dan terdistribusi merata dalam kisaran 2% sampai 0,5%. Gunakan viskosimeter pipa kapiler dengan dimensi sedemikian rupa sehingga waktu alir air tidak kurang dari 100 detik; ukur waktu alir air dan larutan uji pada suhu 20°.

Hitung angka viskositas masing-masing larutan uji dengan rumus:

$$\frac{\left\{ \ln \left[\left(R_D \right) \left(\frac{t}{t_0} \right) \right] \right\}}{C}$$

R_D adalah perbandingan kerapatan masing-masing larutan uji dibandingkan dengan air; t dan t_0 berturut-turut adalah waktu alir larutan uji dan air; dan C adalah kadar dekstran 40 dalam g per ml larutan uji. Buat kurva antara viskositas masing-masing larutan uji dan kadarnya, buat garis lurus melalui titik-titik tersebut dan ekstrapolasikan ke kadar nol; nilai intersep antara 18 sampai 23 ml per gram. ■

Hilangkan persyaratan:

Kejernihan larutan Larutkan 1,0 mg dalam 10 ml air dengan dihangatkan: larutan jernih dan tidak berwarna. ■

Tambahan persyaratan:

Warna larutan Ukur serapan larutan 1 dalam 10 menggunakan sel 4 cm pada panjang gelombang 375 nm dengan air sebagai blangko. Serapan larutan tidak lebih dari 0,20. ■

Perubahan:

Rotasi jenis, <1081> Antara +195,0° dan +203,0° ; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per ml; bila perlu larutkan di atas tangas air. ■

Hilangkan persyaratan:

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan 10,0 g dalam larutan natrium klorida P 0,9 hingga 100 ml. ■

Tambahan persyaratan:

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per ml injeksi dalam natrium klorida 10%. (Bila pada etiket tertera digunakan untuk sediaan injeksi). ■

Tambahan persyaratan:

Keamanan Siapkan larutan steril 10% dari Larutan Dekstran 40 10% dalam salin LP. Suntikkan secara intravena 1,0 ml larutan steril pada 5 ekor mencit dengan kisaran bobot badan 18 sampai 20 g. Lamanya penyuntikan tidak kurang dari 10 detik dan tidak lebih dari 15 detik. Memenuhi syarat apabila tidak ada kematian dalam 72 jam. Jika satu atau lebih mencit mati, lanjutkan pengujian dengan menggunakan 10 ekor mencit dengan bobot badan $20 \pm 0,5$ g. Memenuhi syarat apabila tidak ada kematian dalam 72 jam. ■

Perubahan:

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; menggunakan larutan 1,0 g dalam 10 ml air.

Hilangkan persyaratan:

Klorida Tidak lebih dari 0,018%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Larutkan 2,0 g dengan 40 ml air dalam tabung Nesler, tambahkan 6 ml asam nitrat encer P dan air hingga 50 ml.

Larutan pembanding Pipet 1 ml asam klorida 0,01 N LV, masukkan ke dalam tabung Nessler, tambahkan 6 ml larutan asam nitrat P dan encerkan dengan air hingga 50 ml.

Prosedur Jika Larutan uji dan Larutan pembanding tidak jernih saring keduanya dengan cara yang sama. Tambahkan 1 ml perak nitrat LP pada masing-masing Larutan uji dan Larutan pembanding, campur dan biarkan selama 5 menit, terlindung dari cahaya langsung. Bandingkan kekeruhan yang terjadi pada kedua tabung yang diamati baik secara vertikal atau horisontal dengan latar belakang hitam: Larutan uji tidak lebih keruh dari Larutan pembanding. ■

Perubahan:

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 5 bpj. ■

Perubahan:

Nitrogen ■, ■ (Bila pada etiket tertera digunakan untuk sediaan injeksi). Tidak lebih dari 0,010%; dihitung sebagai N. ■

Larutan sulfat Tambahkan 5 g tembaga (II) sulfat anhidrat P dan 500 g kalium sulfat P ke dalam 1000 ml asam sulfat P; larutkan dengan pemanasan; simpan pada suhu 60°. [Catatan Jika penyimpanan pada suhu 60° tidak memungkinkan, buat Larutan sulfat sesuai kebutuhan pada hari pengujian].

Indikator Encerkan 20 ml larutan alkohol bromokresol hijau 1% dan 4 ml metil merah LP dengan air hingga 100 ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat; masukkan ke dalam labu Kjeldahl. Tambahkan 4 ml *Larutan sulfat*; panaskan hingga larutan berwarna hijau terang dan tidak tampak bekas karbon kehitaman di sekeliling permukaan labu; dinginkan; pindahkan ke dalam unit destilasi uap; cuci labu Kjeldahl tiga kali tiap kali dengan 5 ml air; tambahkan air cucian tersebut ke dalam larutan. Tambahkan 15 ml larutan *natrium hidroksida P 45%*; tutup dan mulai proses destilasi uap sesegera mungkin. Tampung destilat dalam labu 100 ml yang telah berisi 1 ml *Indikator*; jaga agar ujung pipa kondensasi berada di bawah permukaan larutan selama 5 menit dan berada di atas permukaan larutan selama 1 menit. Setelah proses destilasi selesai, pindahkan labu penampung dan cuci ujung pipa kondensasi dengan sejumlah air; tambahkan air cucian tersebut ke dalam larutan destilat; titrasi dengan *asam klorida 0,010 N LV* sampai warna berubah dari biru menjadi ungu kemerahan. Lakukan penetapan blangko dan jika perlu lakukan koreksi. Volume *asam klorida 0,010 N LV* terkoreksi yang digunakan untuk titrasi tidak lebih dari 0,14 ml. ■

Hilangkan persyaratan:

"**Senyawa mereduksi** Timbang saksama 3,00 g zat yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam, masukkan dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan uji*). Secara terpisah timbang saksama 450 mg *glukosa P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan pembanding*). Pipet masing-masing 5 ml *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam labu tentukur 50-ml dan tambahkan air sampai tanda. Pipet masing-masing 5 ml larutan ini, tambahkan masing-masing 5,0 ml *tembaga alkalis LP* dan panaskan selama 15 menit di dalam tangas air. Setelah dingin tambahkan 1 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 40) dan 1,5 ml *asam sulfat encer P* dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,005 N LV*, menggunakan 2 ml *kanji LP*. Jumlah titran yang digunakan pada titrasi *Larutan uji* lebih dari yang digunakan *Larutan pembanding*. ■

Tambahan persyaratan:

"**Alkohol dan senyawa sejenis** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Larutkan tanpa pemanasan 5,0 g zat dalam 100 ml air; destilasi; tampung 45 ml destilat pertama. Encerkan destilat dengan air hingga 50 ml.

Larutan baku Tambahkan 0,5 ml larutan *n-propilalkohol P 2,5% (b/v)* ke dalam 25,0 ml *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom 2 mm x 1,8 m berisi bahan penyangga *S3*. Pertahankan suhu kolom

pada lebih kurang 160°; suhu injektor pada lebih kurang 240° dan suhu detektor pada lebih kurang 210°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 ml per menit. [*Catatan Septum pada injektor akan rusak setelah beberapa kali penyuntikan Larutan baku dan Larutan uji. Perhatikan septum sebelum melakukan satu seri penyuntikan*].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku*, larutan *n-propilalkohol P 0,05 % (b/v)* dan air; ukur semua respons puncak. Setelah koreksi cemaran dalam larutan *n-propil alkohol* dan air, respons puncak semua cemaran dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak *Larutan n-propil alkohol*. ■

Perubahan:

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari "7,0%"; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama "5 jam. ■

Tambahan persyaratan:

"**Sulfat <361>** Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat, bandingkan kekeruhan dengan 0,45 ml *asam sulfat 0,020 N*. ■

Hilangkan persyaratan:

"**Sisa pemijaran <301>** Tidak lebih dari 0,10%; lakukan penetapan menggunakan 1 g. ■

Hilangkan persyaratan:

"**Kekentalan intrinsik dekstran 40** Antara 0,16 dan 0,19 pada suhu 25° ± 0,002°. Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan Kekentalan <1051>* sebagai berikut: Timbang saksama 200 mg sampai 500 mg zat yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam, larutkan dalam air hingga 100,0 ml, Tetapkan kekentalan menggunakan air sebagai pembanding pada suhu 25° ± 0,02°. ■

Hilangkan persyaratan:

"**Kekentalan intrinsik fraksi molekul tinggi** Tidak lebih dari 0,27. Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan Kekentalan <1051>* sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 6 g zat yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam air sampai tanda. Pindahkan ke dalam labu lain. Tambahkan secara perlahan-lahan *metanol P* dengan diaduk hingga terbentuk endapan 7% sampai 10% dari zat (biasanya diperlukan 80 ml sampai 90 ml pada suhu 25° ± 1°. Larutkan endapan dalam tangas air pada suhu 35° dengan sekali-sekali dikocok dan biarkan selama lebih dari 15 jam pada suhu 25° ± 1°. Enapuang beningan dan panaskan endapan hingga kering di atas tangas air. Keringkan residu pada suhu 105° selama 6 jam, dan lanjutkan penetapan seperti yang tertera pada *Kekentalan intristik Dekstran 40* mulai dari "larutkan dalam air hingga 100,0 ml ...". ■

Hilangkan persyaratan:

"Kekentalan Intrinsik fraksi molekul rendah Tidak kurang dari 0.09. Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan Kekentalan <1051>* sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 6 g zat yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam air sampai tanda. Pindahkan ke dalam labu lain. Tambahkan secara perlahan-lahan *metanol P* dengan diaduk hingga terbentuk endapan 90% sampai 93% (biasanya diperlukan 115 ml sampai 135 ml) pada suhu 25 ± 1°, sentrifus pada suhu 25° dan uapkan beningan hingga kering diatas tangas air. Keringkan residu pada suhu 105° selama 6 jam dan lanjutkan penetapan seperti yang tertera pada *Kekentalan intrinsik Dekstran 40* mulai dari "larutkan dalam air hingga 100,0 ml ..."

Perubahan:

Cemaran antigenik (Jika pada etiket dicantumkan penggunaan untuk sediaan injeksi)

Siapkan larutan steril yang mengandung 100 mg per ml zat dalam *Injeksi natrium klorida*. Dalam interval lebih kurang 48 jam, suntikkan secara intraperitoneal tiga dosis sebesar 0,5 ml pada masing-masing dari 6 ekor marmut. Pada hari ke-14 setelah penyuntikan pertama, suntikkan secara intravena 0,20 ml pada 3 ekor marmut dan pada hari ke-21 lakukan pada 3 ekor sisanya. Amati hewan-hewan tersebut selama 30 menit setelah setiap suntikan intravena dan amati lagi 24 jam kemudian. Uji dinyatakan memenuhi syarat jika hewan uji tidak menunjukkan reaksi anafilaksis seperti batuk, bulunya berdiri atau kesulitan pernafasan.

Tambahan persyaratan:

"Distribusi bobot molekul, bobot dan jumlah rata-rata bobot molekul Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 7,1 g *natrium sulfat anhidrat P* dalam 1000 ml air, saring dan awudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kalibrasi Larutkan secara terpisah *Dekstran 4 Kalibrasi BPF1*, *Dekstran 10 Kalibrasi BPF1*, *Dekstran 40 Kalibrasi BPF1*, *Dekstran 70 Kalibrasi BPF1*, dan *Dekstran 250 Kalibrasi BPF1*, dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan penanda Buat larutan yang mengandung 3 mg dekstrosa dan 3 mg *Penanda Dekstran V₀ BPF1* per ml *Fase gerak*.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Dekstran 40 Kesesuaian Sistem BPF1* dalam *Fase gerak* dengan kadar 20 mg per ml.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *Fase gerak* dengan kadar 20 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan tiga

kolom 7,5 mm x 30 cm berisi bahan pengisi L38 dan suhu dijaga agar tidak berubah. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan penanda*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: profil eluasi menunjukkan dua puncak, yang pertama adalah penanda V_0 sedangkan yang kedua adalah dekstrosa. Tetapkan volume celah sistem, V_0 , yaitu titik infleksi bagian menaik dari puncak pertama. Tentukan volume total V_T , yaitu titik maksimal puncak kedua; faktor ikutan, t , puncak dekstrosa tidak lebih dari 1,3; dan simpangan baku relatif dari perbandingan $\frac{V_0}{V_T}$ tidak lebih dari 1%.

Lakukan kromatografi terhadap masing-masing *Larutan kalibrasi*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: Bagi setiap profil menjadi paling sedikit 60 bagian vertikal dengan kenaikan volume yang sebanding. (Jumlah bagian tersebut dilambangkan dengan a pada persamaan di bawah). Rekam y_i , ketinggian di atas garis dasar, sesuai dengan setiap nilai v_i , yaitu volume eluasi pada sesi tersebut. Untuk tiap nilai v_i , hitung koefisien distribusi K_i , dengan rumus:

$$\frac{v_i - V_0}{V_T - V_0}$$

Cari nilai b_1 , b_2 , b_3 , b_4 dan b_5 dengan metode yang sesuai (metode Gauss-Newton, dimodifikasi oleh Hartley, program kurva untuk regresi "nonlinear" juga bisa digunakan). Kemudian, substitusikan angka-angka tersebut ke dalam persamaan berikut:

$$M_i = b_5 + e^{(b_4 + b_1 K_i + b_2 K_i^2 + b_3 K_i^3)}$$

Masukkan nilai M_i yang diperoleh dari persamaan di atas dan nilai y_i ke dalam persamaan berikut:

$$\frac{\sum_{i=1}^a (y_i M_i)}{M_w} = \frac{\sum_{i=1}^a y_i}{\sum_{i=1}^a y_i}$$

Nilai bobot molekul rata-rata M_w tidak lebih dari 5% dari yang tertera pada etiket untuk setiap *Larutan kalibrasi* dan 180 ± 2 untuk dekstrosa.

Lakukan kromatografi pada *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*. Hitung M_w dari distribusi bobot molekul total dengan menggunakan prosedur seperti yang tertera pada *Larutan kalibrasi*, dan masukkan nilai-nilai b_1 , b_2 , b_3 , b_4 dan b_5 yang kini telah diketahui. Nilai M_w antara 39.000 dan 46.000.

Dengan cara yang sama, hitung \overline{M}_w dari dekstran fraksi tinggi yang tereluasi melalui bagian n dengan rumus:

$$\frac{\sum_{i=1}^n y_i M_i}{\sum_{i=1}^n y_i}$$

nilai n ditentukan dengan hubungan berikut:

$$\sum_{i=1}^n y_i \leq 0,1 \left(\sum_{i=1}^a y_i \right) \text{ dan}$$

$$\sum_{i=1}^{n+1} y_i > 0,1 \left(\sum_{i=1}^a y_i \right)$$

Nilai \overline{M}_w antara 111.000 dan 135.000.

Dengan cara yang sama, hitung \overline{M}_w dari dekstran fraksi rendah yang tereluasi dalam dan setelah bagian m dengan rumus berikut:

$$\frac{\sum_{i=m}^a y_i M_i}{\sum_{i=m}^a y_i}$$

Nilai m ditentukan dengan:

$$\sum_{i=m}^a y_i \leq 0,1 \left(\sum_{i=1}^a y_i \right) \text{ dan}$$

$$\sum_{i=m-1}^a y_i > 0,1 \left(\sum_{i=1}^a y_i \right)$$

Nilai \overline{M}_w antara 6.000 dan 9.000.

Prosedur Lakukan kromatografi terhadap 50 μ l *Larutan uji*, rekam respons puncak. Hitung bobot molekul rata-rata, \overline{M}_w , distribusi bobot molekul dari dekstran fraksi tinggi dan distribusi bobot molekul fraksi rendah seperti yang tertera pada *Kesesuaian sistem* pada *Kromatografi* <931>. Nilai \overline{M}_w berturut-turut adalah 35.000 sampai 45.000, tidak lebih dari 120.000 dan tidak kurang dari 5.000. Dengan nilai b_1 , b_2 , b_3 , b_4 dan b_5 yang didapat dari *Larutan kalibrasi* dan *Sistem kromatografi*, hitung nilai bobot molekul rata-rata, \overline{M}_n , distribusi bobot molekul total dari *Larutan*

uji dengan memasukkan nilai M_i dan y_i dalam persamaan:

$$\overline{M}_n = \frac{\sum_{i=1}^a y_i}{\sum_{i=1}^a \frac{y_i}{M_i}}$$

Nilai rata-rata bobot molekul, \overline{M}_n antara 16.000 sampai 30.000. Jika pada etiket dinyatakan dekstran 40 adalah untuk sediaan injeksi, rasio $\frac{\overline{M}_w}{\overline{M}_n}$ adalah 1,4 sampai 1,9. ■

Perubahan:

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. ■ Simpan pada suhu 25° masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°. ■

DEKSTROMETORFAN

Dextromethorphan

Perubahan:

Baku pembanding *Dekstrometorfan BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan. ■ Simpan dalam wadah tertutup rapat. ■

Perubahan:

Pemerian Serbuk hablur, hampir putih sampai agak kuning; tidak berbau. ■ 11 mg dekstrometorfan setara dengan 15 mg dekstrometorfan hidrobromida monohidrat. ■

Perubahan:

■ *N,N-Dimetilanilin* Tidak lebih dari 0,001%.

Larutan baku Timbang lebih kurang 50 mg *N,N-dimetilanilin* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 70 ml air, tutup rapat, kocok secara mekanik selama 20 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml tambahkan 19 ml air.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 19 ml air dan 1 ml *asam klorida 3 N*, hangatkan di atas tangas uap hingga larut dan dinginkan.

Prosedur Tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N* dan 1 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100) ke dalam *Larutan uji*, encerkan dengan air sampai tanda: warna larutan kuning sampai kuning kehijauan yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih kuat dari warna *Larutan baku* yang diperlakukan sama. ■

DEKSTROMETORFAN HIDROBROMIDA

Dextromethorphan Hydrobromide

$C_{18}H_{25}NO.HBr.H_2O$ BM 370,32
 $C_{18}H_{25}NO.HBr$ BM 352,32

Perubahan:

Baku pembanding Dekstrometorfan Hidrobromida BPF1, tidak boleh dikeringkan. Lakukan Penetapan Kadar Air <1031> Metode I sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan:

Rotasi optik <1081> Buat larutan uji 18 mg per ml dalam kloroform P, jika perlu dihangatkan agar larut sempurna. Lakukan penetapan secara foto elektrik pada panjang gelombang 325 nm terhadap larutan uji dan larutan baku Dekstrometorfan Hidrobromida BPF1 yang diperlakukan dengan cara yang sama: berbeda tidak lebih dari 1,0%.

Perubahan:

N,N-Dimetilanilin Tidak lebih dari 0,001%; lakukan penetapan seperti yang tertera pada N,N-Dimetilanilin dalam Dekstrometorfan.

Perubahan:

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

Fase gerak Buat larutan yang mengandung natrium dokusat 0,007 M dalam campuran asetonitril P-air (70:30), saring dan awaudarakan, tambahkan asam asetat glasial P hingga pH 3,4. [Catatan Larutan natrium dokusat P dalam campuran asetonitril P dan air sebelum ditambahkan amonium nitrat P].

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Dekstrometorfan Hidrobromida BPF1, larutkan dalam air, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi LI dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,5.

Prosedur Suntikan 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, dekstrometorfan hidrobromida, $C_{18}H_{25}NO.HBr$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Dekstrometorfan Hidrobromida BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

LARUTAN ORAL DEKSTROMETORFAN

Dextromethorphan Hydrobromide

Oral Solution

Perubahan:

Larutan Oral Dekstrometorfan Hidrobromida mengandung Dekstrometorfan Hidrobromida $C_{18}H_{25}NO.HBr.H_2O$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan:

Baku pembanding Dekstrometorfan Hidrobromida BPF1, tidak boleh dikeringkan. Lakukan Penetapan Kadar Air <1031> Metode I sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan persyaratan:

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk sirup dalam wadah dosis tunggal.

Tambahan persyaratan:

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk sirup dalam wadah dosis ganda.

Perubahan:

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

Fase gerak dan Larutan baku Lakukan dengan cara seperti yang tertera pada Penetapan kadar dalam Dekstrometorfan Hidrobromida.

Larutan uji Pipet sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 10 mg dekstrometorfan hidrobromida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar dalam Dekstrometorfan Hidrobromida.

Hitung jumlah mg, $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$, per ml sirup yang digunakan dengan rumus:

$$\cdot \left(\frac{370,32}{352,32} \right) (100C) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \cdot$$

"370,32 dan 352,32" berturut-turut adalah bobot molekul dektrometorfan hidrobromida dan dektrometorfan hidrobromida anhidrat; *C* adalah kadar *Dektrometorfan Hidrobromida BPFI*, dihitung sebagai anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

DEKSTROSA

Glukosa
Dextrose

Perubahan:

Rotasi jenis <1081> Antara +52,6° dan +53,2°; lakukan penetapan menggunakan larutan "100 mg per ml dalam amonium hidroksida 0,012 N."

Tambahan persyaratan:

"Penandaan Pada etiket dicantumkan hidrat atau anhidrat."

INJEKSI DEKSTROSA

Injeksi Glukosa
Dextrose Injection

Tambahan persyaratan:

"Baku pembanding *Endotoksin BPFI*, [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi*] Rekonstitusi semua isi; larutan bisa digunakan selama 14 hari. Simpan larutan dan vial yang belum dibuka di dalam lemari pendingin."

Perubahan:

pH <1071> Antara "3,2" dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan 100 ml yang telah ditambahkan 0,30 ml larutan jenuh *kaliun klorida P* dan jika perlu encerkan dengan air hingga kadar dekstrosa tidak lebih dari 5%.

Perubahan:

Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan 2 g sampai 5 g dekstrosa, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida 6 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur rotasi optik dalam tabung polarimeter yang sesuai pada suhu 25° seperti yang tertera pada *Penetapan Rotasi Optik dan Rotasi Jenis <1081>*."

$$AR \left(\frac{100}{52,9} \right) \left(\frac{198,17}{180,16} \right)$$

A adalah perbandingan bilangan 100 mm dibagi dengan panjang tabung polarimeter yang digunakan, dalam mm; *R* adalah rotasi yang diamati dalam derajat; 100 adalah persentase; 52,9 adalah titik tengah rentang rotasi jenis dekstrosa anhidrat; 198,17 dan 180,16 berturut-turut adalah bobot molekul dekstrosa monohidrat dan dekstrosa anhidrat."

Tambahan persyaratan:

"Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar total osmolar dalam mOsmol per liter. Jika volume sediaan kurang dari 100 ml, atau jika sediaan injeksi tidak untuk injeksi langsung tetapi harus diencerkan sebelum digunakan, etiket dapat mencantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per ml."

DEMEKLOSIKLIN HIDROKLORIDA

Demeclocycline Hydrochloride

Perubahan:

$C_{21}H_{21}ClN_2O_8 \cdot HCl$

"BM 501,31"

Perubahan:

Baku pembanding *Demeklosiklin hidroklorida 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 dari cahaya. Simpan pada tempat dingin."

Perubahan:

Identifikasi

"A. Timbang saksama 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dengan 2 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 75 ml air dan 5 ml larutan *natrium hidroksida 5 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini, diukur secara saksama pada menit ke-6 setelah penambahan larutan *natrium hidroksida 5 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Demeklosiklin hidroklorida BPFI*, dan serapan jenis dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm antara 95,8% dan 104,2% *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI*, perhitungkan potensi baku pembanding.

B. Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 100 ml *asam klorida 0,1 N* kocok hingga larut, encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam dua labu tentukur 50-ml (*Larutan I*

dan 2). Buat larutan *Demeklosiklin Hidroklorida BPFi* yang sama (*Larutan 3* dan *4*). Ke dalam *Larutan 1* dan *3*, tambahkan 10 ml *asam klorida 6 N*, dan ke dalam *Larutan 2* dan *4*, tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N*. Panaskan empat labu tentukur dalam tangas air selama 20 menit, dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan *Larutan 1* dan *3* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 430 nm, menggunakan *Larutan 2* dan *4* berturut-turut sebagai blangko. Ukur serapan *Larutan 2* dan *4* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 368 nm, menggunakan *Larutan 1* dan *3* sebagai blangko.

Hitung perbandingan :

$$\left(\frac{W_S P}{1000} \right) \frac{(A_{368} + A_{430})_U}{W_U (A_{368} + A_{430})_S}$$

W_S adalah bobot dalam mg *Demeklosiklin hidroklorida BPFi* yang digunakan dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; P adalah potensi dalam μg per mg *Demeklosiklin hidroklorida BPFi* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; W_U adalah bobot dalam mg zat dalam *Larutan uji* dihitung terhadap bentuk anhidrat; A_{368U} dan A_{430U} adalah serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang 368 nm dan 430 nm; A_{368S} dan A_{430S} adalah serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang 368 nm dan 430 nm. Perbandingan adalah 0,9 dan 1,1. ■

Perubahan:

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

Dapar fosfat pH 9,0 Larutkan 1,74 g kalium fosfat monobasa P dalam 80 ml air, atur pH hingga 9 dengan penambahan kalium hidroksida P 1 M, encerkan sampai 100 ml.

Fase gerak Timbang lebih kurang 80 g *butil alkohol tersier P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml dan tambahkan 200 ml air, tambahkan 100 ml *dapar fosfat pH 9,0*, 150 ml *tetrabutyl amonium hidrogen sulfat 0,02 M* dan 100 ml *natrium edetat 0,01 M* (atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *natrium hidroksida LP*). Encerkan dengan air sampai tanda, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Pengurangan jumlah *butil alkohol tersier P* meningkatkan resolusi.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Demeklosiklin Hidroklorida BPFi*, larutkan dalam *asam klorida 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam *asam klorida 0,01 N*, encerkan dengan *asam klorida 0,01 N* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan *Demeklosiklin Hidroklorida BPFi* dalam *asam klorida 0,01 N* hingga

kadar lebih kurang 1 mg per ml dan biarkan selama 3 jam.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L21* pertahankan suhu pada $60 \pm 0,5^\circ$. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif epidemetil klortetrasiklin dan demeklosiklin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak epidemetilklortetrasiklin dan demeklosiklin 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 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 μg , demeklosiklin hidroklorida, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl}$, dalam setiap mg zat dengan rumus:

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

W adalah bobot dalam mg demeklosiklin hidroklorida yang digunakan; C adalah kadar *Demeklosiklin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; E adalah ekivalensi demeklosiklin hidroklorida dalam μg per mg *Demeklosiklin Hidroklorida BPFi*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. ■

KAPSUL DEMEKLOSIKLIN HIDROKLORIDA Demeclocycline Hydrochloride Capsules

Perubahan:

Baku pembanding *Demeklosiklin hidroklorida 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 dari cahaya. Simpan pada tempat dingin. ■

Tambahan persyaratan:

"**Identifikasi** Timbang sejumlah isi kapsul larutkan dalam *metanol P* hingga kadar demeklosiklin hidroklorida lebih kurang 1,0 mg per ml, kocok dan saring. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*. lakukan penetapan dengan cara *Metode II* seperti yang tertera pada *Identifikasi* dalam *Tetrasiklin*. ■

Perubahan:

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

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Demeklosiklin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg demeklosiklin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *asam klorida 0,01 N* sampai tanda. Sonikasi selama 5 menit dan sentrifus selama 5 menit. Saring beningan melalui penyaring dengan porositas 1,5 µm atau lebih kecil.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Demeklosiklin hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg, demeklosiklin hidroklorida, C₂₁H₂₁ClN₂O₈.HCl, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$0,05CE \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Demeklosiklin Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah ekivalen demeklosiklin hidroklorida dalam µg per mg, *Demeklosiklin Hidroklorida BPF1*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

DIAZEPAM
Diazepam

Perubahan:

Diazepam mengandung tidak kurang dari "95,0%" dan tidak lebih dari "105,0%" C₁₆H₁₃ClN₂O dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Perubahan:

Baku pembanding *Diazepam BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. "Senyawa Sejenis A *Diazepam BPF1*, (2-metilamino-5-klorobenzofenon), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. "Senyawa Sejenis B *Diazepam BPF1*, (3-Amino-6-kloro-1-metil-4-fenilkarbostiril), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. "Nordazepam BPF1, (7-kloro-1,3-dihidro-5fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on)" (C₁₅H₁₁ClN₂O 270,72), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Perubahan:

Senyawa sejenis " Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Senyawa sejenis A diazepam	0,1
Senyawa sejenis B diazepam	0,01
Nordazepam	0,3
Cemaran lain	0,1
Jumlah semua cemaran	1,0

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Diazepam BPF1, Senyawa Sejenis A Diazepam BPF1* dan *Nordazepam BPF1* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 µg per ml; 0,1 µg per ml; dan 3 µg per ml.

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

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak.

Hitung persentase senyawa sejenis B diazepam, senyawa sejenis A diazepam dan nordazepam dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{C_r}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_r, adalah kadar *Senyawa Sejenis B Diazepam BPF1* atau *Senyawa Sejenis A Diazepam BPF1* atau *Nordazepam* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg diazepam yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{C_s}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Diazepam BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_i* adalah respons puncak cemaran lain pada *Larutan uji*; dan *r_S* adalah respons

puncak senyawa sejenis B diazepam dalam *Larutan baku*.

Perubahan:

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air-metanol P* (2:2:1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Diazepam BPFi* dan *Nordazepam BPFi* larutkan dalam *metanol P*, jika perlu sonikasi, hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diazepam BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P*, secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk *nordazepam* dan *diazepam* berturut-turut adalah 0,76 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak *nordazepam* dan *diazepam* tidak kurang dari 4; efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; faktor ikutan *diazepam* tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif puncak *diazepam* 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, *diazepam*, $C_{16}H_{13}ClN_2O$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Diazepam BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

INJEKSI DIAZEPAM

Diazepam Injection

Perubahan:

Baku perbandingan *Diazepam BPFi*, "tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFi*, "[Catatan

Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi] Rekonstitusi semua isi; larutan bisa digunakan selama 14 hari. Simpan larutan dan vial yang belum dibuka di dalam lemari pendingin.

Perubahan:

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-air* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal [Catatan *Larutan harus dibuat segar*]. Buat larutan *p-tolualdehida* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,3 µl per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diazepam BPFi* larutkan dalam *metanol P*, jika perlu encerkan secara bertahap dengan *metanol P*, hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. (Kadar *Larutan baku* lebih kurang 0,2 mg *Diazepam BPFi* per ml).

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg *diazepam*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. 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 "1,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *p-tolualdehida* dan *diazepam* berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0; faktor ikutan puncak *diazepam* tidak lebih dari 2,5; resolusi, *R*, antara puncak *p-tolualdehida* dan puncak *diazepam* tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 10 µl dan 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, *diazepam*, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Diazepam BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *diazepam* terhadap *p-tolualdehida* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

TABLET DIAZEPAM

Diazepam Tablets

Perubahan:

Baku pembanding *Diazepam BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Nordazepam BPF1*, (7-kloro-1,3-dihidro-5fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) (C₁₅H₁₁ClN₂O 270,72) tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. ■

Perubahan:

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

■ *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Diazepam*. ■

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg diazepam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *metanol P*, sonikasi selama 5 menit, kocok secara mekanik selama 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama. ■

Prosedur ■ Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Diazepam*. ■

Hitung jumlah dalam mg, diazepam, C₁₆H₁₃ClN₂O, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\cdot 100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \cdot$$

C adalah kadar *Diazepam BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. ■

DIBUKAIN HIDROKLORIDA

Dibucaine Hydrochloride

Perubahan:

Baku pembanding *Dibukain Hidroklorida BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 5 jam sebelum digunakan. ■ Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. ■

Perubahan:

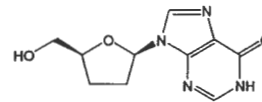
Identifikasi

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

Tambahan monografi

DIDANOSIN

Didanosine



2',3'-dideoksiinosin [69655-05-6]

C₁₀H₁₂N₄O₃

BM 236,23

Didanosin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₀H₁₂N₄O₃, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam dimetil sulfoksida; praktis tidak larut atau tidak larut dalam aseton dan dalam metanol.

Baku pembanding *Didanosin BPF1*. *Senyawa Sejenis A* *Didanosin BPF1*. *Campuran Kesesuaian Sistem Didanosin BPF1*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Didanosin BPF1*.

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

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

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

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

Rotasi jenis <1081> Antara -28° dan -24°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam air.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas Maksimum (%)
Senyawa sejenis A Didanosin (Hipoksantin)	0,28	0,5
Inosin	0,39	0,2
2-deoksiinosin	0,45	0,3
3-deoksiinosin	0,51	0,2
2,3-anhidroinosin	0,59	0,2
Dideksididehidro-inosin	0,81	0,2
Didanosin	1,0	-
2,3-dideksiadenosin	2,1	0,2
5-deksidideoksi-adenosin	3,1	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Jumlah cemaran	-	1,0

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

Dapar amonium asetat 0,01 M. Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Pengencer Atur pH *Dapar amonium asetat* 0,01 M hingga 9 dengan penambahan *natrium hidroksida* P. Buat campuran larutan *dapar amonium asetat* 0,01 M pH 9-asetonitril P (19:1), awaudarakan.

Larutan A Buat campuran *Dapar amonium asetat* 0,01 M-asetonitril P (19:1), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Dapar amonium asetat* 0,01 M-asetonitril P (3:1), saring dan awaudarakan.

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

Larutan baku persediaan A Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFi*, larutkan dalam *Pengencer* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku persediaan B Timbang saksama sejumlah *Didanosin BPFi*, larutkan dalam *Pengencer* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan A* dan 3 ml *Larutan baku persediaan B* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Kesesuaian Sistem Didanosin BPFi* larutkan dalam *Pengencer* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang 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* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 - 15	100	0	Isokratik
15 - 20	100→0	0→100	Gradien linier
20 - 30	0	100	Isokratik
30 - 35	0→100	100→0	Gradien linier
35 - 45	100	0	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang senyawa sejenis A didanosin tidak lebih dari 2,0% Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak didanosin dan dideksididehidroinosin tidak kurang dari 3,0 dan efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak dideksididehidroinosin tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram sampai 30 menit, ukur respons semua puncak.

Hitung persentase senyawa sejenis A didanosin dengan rumus:

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

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak senyawa sejenis A didanosin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase beberapa senyawa cemaran spesifik dan senyawa cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

C_S kadar *Didanosin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak *Didanosin BPFi* dalam *Larutan baku*.

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

Larutan dapar amonium asetat 0,01 M Larutkan 1,54 g amonium asetat P dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dengan air sampai tanda, campur.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitril P (21:1)*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Didanosin BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Kocok selama 1 jam sampai larut sempurna sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi didanosin antara 7 dan 11 menit, efisiensi kolom tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis; faktor ikutan 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 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung persentase didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{W} \right) \left(100 \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Didanosin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Tambahan monografi
DIDANOSIN UNTUK LARUTAN ORAL
Didanosine for Oral Solution

Didanosin untuk Larutan Oral jika dikonstitusikan seperti yang tertera pada etiket mengandung Didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Didanosin BPF1. Senyawa Sejenis A Didanosin BPF1.*

Identifikasi

A. Larutkan secara terpisah sejumlah didanosin untuk larutan oral dan baku pembanding dalam sesedikit mungkin *dimetilsulfoksida P*, saring dan uapkan filtrat hingga kering. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Didanosin BPF1*.

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

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 3%.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Didanosin BPF1* larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar 5 µg per ml. [*Catatan Gunakan larutan dalam waktu 48 jam setelah pembuatan*].

Larutan uji Masukkan isi 1 wadah didanosin untuk larutan oral ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan air hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml. [*Catatan Gunakan larutan dalam waktu 24 jam dari pembuatan*].

Enceran larutan uji Encerkan *Larutan uji* dengan air secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Hitung jumlah dalam persen senyawa sejenis A didanosin (hipoksatin) dalam didanosin untuk larutan oral setara dengan didanosin yang tertera pada etiket, dengan rumus:

$$\frac{\left[100 \left(\frac{C}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) VD \right]}{L}$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Didanosin BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; 1000 adalah faktor konversi µg ke mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Senyawa Sejenis A Didanosin BPF1* dalam *Enceran larutan uji* dan *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml didanosin untuk larutan oral yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; *D* adalah faktor pengenceran *Enceran larutan uji*; *L* adalah didanosin yang tertera pada etiket.

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

Dapar amonium asetat 0,01 M Larutkan 1,54 g amonium asetat P ke dalam labu tentukur 2000-ml, encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitril P (24:1)*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Didanosin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml [*Catatan Gunakan larutan dalam waktu 24 jam setelah pembuatan*].

Larutan uji Masukkan isi satu wadah didanosin untuk larutan oral ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml [*Catatan Gunakan larutan dalam waktu 24 jam setelah pembuatan*].

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dan kolom pelindung 4,6 mm x 2 cm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi didanosin antara 7 dan 11 menit; efisiensi kolom tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis; 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 jumlah dalam mg, didanosin, C₁₀H₁₂N₄O₃ dalam didanosin untuk larutan oral yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Didanosin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*, D adalah volume dalam ml didanosin untuk larutan oral yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji* dikalikan faktor pengenceran *Larutan uji*, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Penandaan Pada etiket cantumkan cara konstitusi dan kesetaraan didanosin, C₁₀H₁₂N₄O₃ dalam volume tertentu.

DIETILKARBAMAZIN SITRAT Diethylcarbamazine Citrate

Dietilkarbamazin Sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₀H₂₁N₃O.C₆H₈O₇ dihitng terhadap zat anhidrat.

Perubahan:

Baku pembandingan *Dietilkarbamazin Sitrat BPFi*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan persyaratan:

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat, *Fase gerak*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Dietilkarbamazin Sitrat BPFi* larutkan dan encerkan dalam *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 3 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda. Saring atau sentrifus, gunakan filtrat atau beningan.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Dietilkarbamazin Sitrat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot zat, dalam mg, yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak dietilkarbamazin sitrat dalam *Larutan baku*.

Perubahan:

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

Dapar fosfat Larutkan 31,24 g *Kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air.

Fase gerak Larutkan 10 g *Kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air. Campur 900 ml larutan ini dengan 100 ml *metanol P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg Dietilkarbamazin Sitrat BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *LI* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan 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, dietilkarbamazin sitrat, C₁₀H₂₁N₃O.C₆H₈O₇ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Dietilkarbamazin Sitrat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

TABLET DIETILKARBAMAZIN SITRAT
Diethylcarbamazine Citrate Tablets

Perubahan:

Baku pembanding *Dietilkarbamazin Sitrat BPF1*, tidak boleh dikeringkan. *Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan:

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₀H₂₁N₃O.C₆H₈O₇, yang terlarut *seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, menggunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan mengencerkan larutan disolusi secara kuantitatif dengan volume sama *Dapar fosfat* (dibuat dengan melarutkan 62,48 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 1000 ml air).

Toleransi dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₁₀H₂₁N₃O.C₆H₈O₇, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tambahan persyaratan:

***Kemurnian kromatografi** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat, Fase gerak, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dietilkarbamazin Sitrat*.

Larutan asam sitrat Larutkan *Asam sitrat P* dalam *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dietilkarbamazin Sitrat BPF1* larutkan dalam *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 3 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 300 mg dietilkarbamazin sitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda. Saring atau sentrifus, gunakan filtrat atau beningan.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku, Larutan uji* dan *Larutan asam sitrat* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{3} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dietilkarbamazin Sitrat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*, abaikan semua puncak yang mempunyai waktu retensi yang sesuai dengan puncak utama *Larutan asam sitrat*; *r_S* adalah respons puncak *Larutan baku*.

Perubahan:

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

Dapar fosfat, Fase gerak, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dietilkarbamazin Sitrat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg dietilkarbamazin sitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dietilkarbamazin Sitrat*. Hitung jumlah dalam mg, dietilkarbamazin sitrat, C₁₀H₂₁N₃O.C₆H₈O₇, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar Dietilkarbamazin sitrat BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku. ■

DIETILSTILBESTROL

Diethylstilbestrol

Perubahan:

Baku pembanding Dietilstilbestrol BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. ■ Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. ■

Perubahan:

Identifikasi

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

Hilangkan persyaratan:

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

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P. ■

Perubahan:

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

Pengencer Buat campuran etanol P-air (1:1).

Fase gerak Buat campuran metanol P-air (3:1), saring dan awudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. ■

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Dietilstilbestrol BPF1, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan ■ Pengencer, ■, hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

■ Larutan kesesuaian sistem Larutkan 10 mg Dietilstilbestrol BPF1 dalam 50 ml kloroform P, biarkan di tempat yang gelap tidak kurang dari 5 jam. Pipet 5 ml larutan ini, ke dalam labu tentukur 50-ml, uapkan sampai kering dengan dialiri udara. Larutkan residu (isomer cis- dan trans- dari dietilstilbestrol) dalam Pengencer, jika perlu sonikasi. Encerkan dengan Pengencer sampai tanda. ■

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan ■ Pengencer, ■, hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

■ Sistem kromatografi Lakukan seperti yang 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 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif trans-dietilstilbestrol dan cis-dietilstilbestrol berturut-turut lebih kurang 1,00 dan 1,33; resolusi, R , antara puncak trans-dietilstilbestrol dan cis-dietilstilbestrol

tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan rekam respons puncak untuk trans-isomer seperti yang 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 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 cis- dan trans- dari dietilstilbestrol.

Hitung jumlah dalam µg, dietilstilbestrol, $C_{18}H_{20}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$C \frac{(r_{i,U} + 1,26r_{c,U})}{(r_{i,S} + 1,26r_{c,S})}$$

C adalah kadar Dietilstilbestrol BPF1 dalam µg per ml Larutan baku; $r_{i,U}$ dan $r_{i,S}$ berturut-turut adalah respons puncak isomer trans- dari Larutan uji dan Larutan baku; dan $r_{c,U}$ dan $r_{c,S}$ berturut-turut adalah respons puncak isomer cis- dari Larutan uji dan Larutan baku. ■

Perubahan:

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. ■ Simpan pada suhu ruang. ■

DIFENHIDRAMIN HIDROKLORIDA

Diphenhydramine Hydrochloride

Perubahan:

Baku pembanding Difenhidramin Hidroklorida BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. ■ Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. ■

Perubahan:

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

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-air-trietilamina P (50:50:0,5), atur pH hingga 6,5 dengan penambahan asam asetat glasial P, saring dan awudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Difenhidramin hidroklorida BPF1, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, saring.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 5 mg benzofenon P larutkan dalam 5 ml asetonitril P. Encerkan dengan air hingga 100 ml. Pipet 1 ml larutan ini dan 5 mg zat uji ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. 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 Kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak benzofenon dan difenhidramin tidak kurang dari 2,0. "Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%, faktor ikutan puncak difenhidramin hidroklorida 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 jumlah dalam mg, difenhidramin hidroklorida, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Difenhidramin Hidroklorida BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Perubahan:

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. "Simpan pada suhu ruang."

Tambahan monografi

LARUTAN ORAL DIFENHIDRAMIN HIDROKLORIDA

Diphenhydramine Hydrochloride Oral Solution

Larutan Oral Difenhidramin Hidroklorida mengandung Difenhidramin hidroklorida, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Difenhidramin Hidroklorida BPHI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah larutan oral setara dengan 50 mg difenhidramin hidroklorida ke dalam corong pisah, tambahkan 0,5 ml *asam sulfat 2 N*, dan ekstraksi tiga kali tiap kali dengan 15 ml *eter P*, buang ekstrak eter. Tambahkan 5 ml air pada bagian air. Dalam corong pisah kedua, larutkan 50 mg *Difenhidramin Hidroklorida BPHI* dalam 25 ml air. Lakukan setiap larutan sebagai berikut: Tambahkan masing-masing 2 ml *natrium hidroksida 1 N* dan ekstraksi dengan 75 ml

n-heptana P. Cuci ekstrak n-heptana dengan 10 ml air, uapkan ekstrak sampai kering dan larutkan sisa dalam 4 ml *karbon disulfida P*. Jika perlu, saring melalui kertas saring kering untuk menjernihkan larutan, dan lanjutkan seperti tertera dalam *Identifikasi Basa Nitrogen Organik <261>*, mulai dengan "Segera ukur serapan dari masing-masing filtrat ...", larutan oral harus memenuhi syarat.

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

Etanol <1041> Antara 90,0% dan 110,0% C_2H_5OH dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin hidroklorida*.

Larutan uji Pipet sejumlah larutan oral setara dengan lebih kurang 50 mg difenhidramin hidroklorida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg difenhidramin hidroklorida, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, dalam tiap ml larutan oral dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Difenhidramin Hidroklorida BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml larutan oral yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah repons puncak difenhidramin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, dan tidak tembus cahaya.

INJEKSI DIFENHIDRAMIN HIDROKLORIDA

Diphenhydramine Hydrochloride Injection

Perubahan:

Baku pembanding *Difenhidramin Hidroklorida BPHI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. "Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPHI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin."

Tambahan persyaratan:

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,4 unit Endotoksin FI per mg difenhidramin hidroklorida. ■

DIFENOKSILAT HIDROKLORIDA

Diphenoxylate Hydrochloride

Perubahan:

$C_{30}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$

BM 489,05 ■

Perubahan:

Baku pembanding Difenoksilat Hidroklorida BPF_I, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam 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 Difenoksilat Hidroklorida BPF_I.

TABLET DIGOKSIN

Digoxin Tablets

Perubahan:

Baku pembanding Digoksin BPF_I, ■ lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. ■

Perubahan:**Identifikasi**

A. Pereaksi kloramina T-asam trikloroasetat Campur 10 ml larutan kloramina T P (3 dalam 100) yang dibuat segar dan 40 ml larutan asam trikloroasetat P dalam etanol mutlak P (1 dalam 4)

■ Pelarut Etanol mutlak P. ■

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Digoksin BPF_I, larutkan dalam Pelarut hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 0,5 mg digoksin, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 10 ml. Tambahkan 2 ml ■ Pelarut, sonikasi selama 10 sampai 15 menit, dan ■ sentrifus, gunakan beningan.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada uji Glikosida sejenis dalam Digoksin, kecuali abaikan penggunaan Larutan baku Gitoksin. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga R_f 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.

Perubahan:

Disolusi <1231> [Catatan Lakukan prosedur dengan menggunakan peralatan kaca bersih yang terlebih dahulu dibilas berturut-turut dengan asam klorida P, air, etanol P dan keringkan hati-hati. Hindari kontaminasi dari partikel yang dapat berfluoresensi, dan dari permukaan logam dan karet.]

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,1 N [Catatan Gunakan media disolusi yang sama untuk semua pengujian.]

Alat tipe 1: 120 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan asam askorbat-metanol Buat larutan asam askorbat P dalam metanol P hingga kadar 2 mg per ml.

Larutan hidrogen peroksida-metanol Encerkan 2,0 ml hidrogen peroksida P 30% yang baru ditetapkan kadarnya dengan metanol P hingga 100 ml. Simpan dalam lemari pendingin. Pada waktu akan digunakan, encerkan 2,0 ml larutan ini dengan metanol P hingga 100 ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg Digoksin BPF_I, larutkan dengan sedikit mungkin etanol P dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan larutan etanol encer P (4 dalam 5) sampai tanda. Encerkan 10,0 ml larutan ini dengan larutan etanol encer P (4 dalam 5) hingga 100,0 ml, campur. Pada waktu akan digunakan, encerkan berturut-turut sejumlah alikot dengan Media disolusi hingga 50,0 ml untuk memperoleh Larutan baku setara dengan masing-masing 20%, 40%, 60%, 80% dan 100% digoksin dari jumlah yang tertera pada etiket per 500 ml.

Larutan uji Saring segera sejumlah larutan disolusi menggunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih dari 0,8 µm, buang 10 ml filtrat pertama. Gunakan filtrat selanjutnya sebagai Larutan uji.

Prosedur Masukkan masing-masing secara terpisah ke dalam dua labu bersumbat kaca sejumlah volume sama (1,0 ml) Larutan uji, Larutan baku dan Media disolusi sebagai blangko. Dimulai dari Larutan baku, tempatkan semua labu dalam urutan yang sama selama percobaan sedemikian rupa, sehingga waktu yang digunakan dari penambahan pereaksi sampai pembacaan fluoresensi sama untuk tiap labu dalam satu rangkaian. Lakukan penambahan pada saat yang sama ketiga pereaksi berikut, secepatnya, goyang setelah setiap penambahan: 1,0 ml Larutan asam askorbat-metanol, 5,0 ml asam klorida P, dan 1,0 ml Larutan hidrogen peroksida metanol. Tutup labu, ukur fluoresensi setelah 2 jam pada lebih kurang 485 nm dan panjang gelombang eksitasi lebih kurang 372 nm. Untuk uji kestabilan fluorometer, ulangi pengukuran fluoresensi pada satu atau lebih Larutan baku yang digunakan. Koreksi pembacaan terhadap blangko dan gambar kurva fluoresensi baku terhadap persentase disolusi. Tetapkan persentase disolusi digoksin dalam Larutan uji dari pembacaan kurva baku.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₄₁H₆₄O₁₄, dari jumlah yang

tertera pada etiket. *Persyaratan dipenuhi jika jumlah yang terlarut memenuhi *Tabel Penerimaan* di bawah ini:

Tabel Penerimaan

Tahap I	Jumlah yang diuji	Kriteria penerimaan
L ₁	6	Masing-masing tidak kurang dari Q + 5%
L ₂	6	Rata-rata dari 12 tablet (L ₁ + L ₂) sama atau lebih dari Q, dan tidak ada tablet yang kurang dari Q - 5%.

DIHIDROERGOTAMIN MESILAT
Dihydroergotamine Mesylate

Perubahan:

Baku pembanding *Dihydroergotamin Mesilat BPFI*, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. *Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.■

Perubahan:

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

Pengencer 1 Buat larutan asam fosfat P 0,1 ml dalam 1000 ml air.

Pengencer 2 Buat campuran *Pengencer 1*-asetonitril P (60:40).

Larutan A Buat campuran air-air amonia 25%- asam format P 98% (1000:10:5), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 8,5.

Larutan B Buat campuran asetonitril P-*Larutan A* (80:20), saring dan awaudarakan.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dihydroergotamin Mesilat BPFI*, larutkan dengan asetonitril P dan encerkan dengan *Pengencer 1* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. [Catatan Perbandingan akhir asetonitril P dan *Pengencer 1* harus sama dengan perbandingan akhir dalam *Larutan uji*].

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dengan 20 ml asetonitril P, encerkan dengan *Pengencer 1* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	60	40	Kesetimbangan
0-12	60→50	40→50	Gradien linier
12-20	50→15	50→85	Gradien linier
20-25	15	85	Isokratik
24-25	15→60	85→40	Gradien linier
25-31	60	40	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,8 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, dihydroergotamin mesilat, C₃₃H₃₇N₅O₅.CH₄O₃S, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

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

DIHIDROSTREPTOMISIN SULFAT
Dihydrostreptomycin Sulfate

Perubahan:

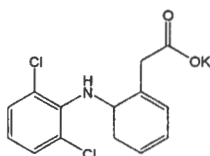
Baku pembanding *Dihydrostreptomisin sulfat BPFI*, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° selama 4 jam sebelum digunakan. *Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat sejuk.■ *Streptomisin Sulfat BPFI*, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. *Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat sejuk. *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 vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.■

Tambahan persyaratan:

***Syarat lain** Jika pada etiket tertera dihydrostreptomisin sulfat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas <71>* dan *Endotoksin Bakteri <201>* seperti yang tertera pada *Dihydrostreptomisin Injeksi*. Jika pada etiket tertera dihydrostreptomisin sulfat harus diproses lebih lanjut

untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Dihidrostreptomisin Injeksi*.

Tambahan monografi
DIKLOFENAK KALIUM
Diclofenac Potassium



Kalium [*o*-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetat [15307-81-0]
 $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ BM 334,24

Diklofenak Kalium mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembandingan *Diklofenak Kalium BPFi*. *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFi*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diklofenak Kalium BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *metanol P* (0,1 mg dalam 1 ml) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Diklofenak Kalium BPFi*.

C. Menunjukkan reaksi *Kalium* cara A seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>

pH <791> Antara 7,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam air.

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A diklofenak tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,3 %. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-*metanol P* (30:70).

Dapar fosfat pH 2,5 Buat campuran sejumlah volume sama *asam fosfat 0,01 M* dan *Larutan natrium fosfat*

monobasa 0,01 M. Atur pH hingga $2,5 \pm 0,2$ dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar fosfat pH 2,5* (70:30), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFi* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml. Encerkan larutan dengan *Pengencer* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 1,5 μ g per ml.

Larutan resolusi Timbang sejumlah dietil ftalat, *Diklofenak Kalium BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 40 μ g per ml, 0,5 mg per ml dan 22,5 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 250 cm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dietil ftalat, senyawa sejenis A diklofenak dan *Diklofenak Kalium* berturut-turut adalah lebih kurang 0,5; 0,7; dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak dietil ftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam zat dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFi* dalam μ g per ml *Larutan baku*, *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A *Diklofenak Kalium* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain yang diperoleh dari *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml asam perklorat 0,1 N setara dengan
33,424 mg C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya, suhu ruang terkendali.

Tambahan monografi

TABLET DIKLOFENAK KALIUM

Diclofenac Potassium Tablets

Tablet Diklofenak Kalium mengandung Diklofenak Kalium, C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diklofenak Kalium BPHI*. *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPHI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

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

B. Menunjukkan reaksi *Kalium* cara A seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml cairan usus buatan P (tanpa enzim).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂ yang terlarut dengan mengukur serapan larutan disolusi yang telah disaring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Diklofenak Kalium BPHI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Hitung persentase Diklofenak Kalium terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_S}{L} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right) 100$$

C_S adalah kadar *Diklofenak Kalium BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; 100 adalah faktor konversi terhadap persen, dan *L* adalah jumlah dalam mg Diklofenak Kalium yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan pada suhu 105° ± 2° selama 3 jam.

Kalium Tidak kurang dari 2,40% dan tidak lebih dari 2,94%; tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dihitung terhadap jumlah teoritis kalium.

Baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *kalium klorida P*, masukkan ke dalam krus leburan kuarsa.

Contoh uji Timbang saksama sejumlah tidak kurang dari 5 tablet (untuk tablet yang mengandung 50 mg Diklofenak Kalium), masukkan ke dalam krus leburan kuarsa.

Blangko Buat pengenceran larutan kalsium klorida 10% (1 dalam 50).

Larutan uji Masukkan krus berisi *baku*, *contoh uji* dan *blangko* ke dalam tanur, pijarkan pada suhu 550° selama 8 jam untuk pengabuan. Tambahkan 1,0 ml *asam klorida pekat P* dan 1,0 ml *asam nitrat pekat P* ke dalam masing-masing krus yang telah didinginkan. Panaskan masing-masing krus di atas lempeng pemanas untuk melarutkan residu. Pindahkan isi masing-masing krus secara kuantitatif tanpa disaring ke dalam labu tentukur 100-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet masing-masing 1 ml larutan tersebut masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 2,0 ml larutan cesium klorida 10 % ke dalam masing-masing labu tentukur, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Blangko* pada panjang gelombang emisi 766,5 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan nyala api udara-asetilena P seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya <1191>*. Buat kurva serapan *Larutan uji* terhadap kadar kalium. Hitung persentase bobot kalium dalam tiap tablet.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A diklofenak tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan jumlah cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat pH 2,5, Pengencer, Fase gerak, Larutan uji, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPHI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak.

Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam tablet dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{A} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*, *A* adalah jumlah dalam mg, Diklofenak Kalium dalam tablet yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase cemaran lain selain dietil ftalat dalam tablet dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{A} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak cemaran lain yang diperoleh dari *Larutan uji*.

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

Pengencer Buat campuran air-metanol P (30:70).

Dapar fosfat pH 2,5 Buat campuran sejumlah volume sama *asam fosfat 0,01 M* dan *natrium fosfat monobasa 0,01 M*. Atur pH hingga 2,5 ± 0,2 dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar fosfat pH 2,5 (70:30)*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diklofenak Kalium BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah dietil ftalat, *Diklofenak Kalium BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar dietil ftalat, *Diklofenak Kalium BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFi* berturut-turut lebih kurang 40 µg per ml; 0,5 mg per ml dan 37,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg *Diklofenak Kalium* dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 70 ml *Pengencer*, aduk selama 60 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan sentrifus.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7 "end-capped"*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak dietil ftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 2,5 dan resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A diklofenak dan *Diklofenak Kalium* tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam 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 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, *Diklofenak Kalium*, *C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂* dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{VC}{20} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Diklofenak Kalium BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume labu tentukur yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkontrol.

DILTIAZEM HIDROKLORIDA

Diltiazem Hydrochloride

Perubahan:

Diltiazem hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% *C₂₂H₂₆N₂O₄S.HCl* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Perubahan:

Baku pembanding *Diltiazem Hidroklorida BPFi*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFi* (C₂₀H₂₄N₂O₃S.HCl BM 408,95), tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

DIMENHIDRINAT

Difenhidramin Teoklat

Dimenhydrinate

Perubahan:

Dimenhidrinat mengandung tidak kurang dari 53,0% dan tidak lebih dari 55,5% *Difenhidramin*, C₁₇H₂₁NO,

dan tidak kurang dari 44,0% dan tidak lebih dari 47,0% "8-kloroteofilin, $C_7H_7ClN_4O_2$, masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Perubahan:

Baku pembanding Dimenhidrinat BPFi, lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida selama 24 jam sebelum digunakan. "Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya."

Perubahan:

Identifikasi "Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam Kalium Bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti Dimenhidrinat BPFi."

TABLET DIMENHIDRINAT
Tablet Difenhidramin Teoklat
Dimenhydrinate Tablets

Perubahan:

Baku pembanding Dimenhidrinat BPFi, lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida selama 24 jam sebelum digunakan. "Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya."

Perubahan:

Identifikasi "Waktu retensi relatif puncak 8-kloroteofilin dan difenhidramin pada kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku yang diperoleh pada Penetapan kadar."

Perubahan:

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Larutan amonium bikarbonat, Larutan baku internal, Pengencer Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur penetapan keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 5 ml Larutan amonium bikarbonat, kocok hati-hati sampai terdispersi, bila perlu sonikasi. Tambahkan 20,0 ml Larutan baku internal, kocok secara mekanik selama 30 menit, dan sentrifus. Pada 1,0 ml beningan, tambahkan lebih kurang 9 ml Pengencer. Lanjutkan seperti yang tertera pada Prosedur dalam Penetapan kadar."

Perubahan:

Kandungan 8-kloroteofilin Jumlah 8-kloroteofilin antara 43,4% dan 47,9% dari jumlah dimenhidrinat yang diperoleh pada Penetapan kadar. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>."

"Larutan amonium bikarbonat, Pengencer, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar."

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, 8-kloroteofilin, $C_7H_7ClN_4O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{214,61}{469,97} \right) W \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot dalam mg Dimenhidrinat BPFi dalam Larutan baku; 214,61 dan 469,97 berturut-turut adalah bobot molekul 8-kloroteofilin dan dimenhidrinat; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak 8-kloroteofilin terhadap baku internal yang diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku."

Perubahan:

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

"Larutan amonium bikarbonat Larutkan 4 g amonium bikarbonat dalam 250 ml air."

Pengencer Larutkan 4 g amonium bikarbonat dalam 200 ml air. Tambah 50 ml metanol P."

Larutan A Larutkan 0,8 g amonium bikarbonat dalam 800 ml air. Tambah 200 ml metanol P, saring dan awaudarakan."

Larutan B Larutkan 0,8 g amonium bikarbonat dalam 150 ml air. Tambah 850 ml metanol P, saring dan awaudarakan."

Fase gerak Buat variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti yang tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>."

Larutan baku internal Buat larutan 2-hidroksibenil alkohol 2,0 mg per ml dalam metanol P."

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg Dimenhidrinat BPFi, tambahkan lebih kurang 5,0 ml Larutan amonium bikarbonat dan 20,0 ml Larutan baku internal. Pipet 1 ml larutan ini, ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda."

Larutan uji Masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 25,0 ml Larutan amonium bikarbonat, dan kocok perlahan sampai terdispersi, jika perlu sonikasi. Tambahkan 100,0 ml Larutan baku internal, kocok kuat selama 30 menit dan sentrifus. Pipet 1 ml beningan, ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan Pengencer sampai tanda."

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 229 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih

kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram seperti berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	Kesetimbangan
0 - 7,0	100	0	Isokratik
7,0 - 7,1	100→0	0→100	Gradien linier
7,1- 15	0	100	Isokratik
15 - 15,1	0→100	100→0	Gradien linier
15,1 - 22,0	100	0	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 8-kloroteofilin, baku internal dan difenhidramin berturut-turut lebih kurang 0,3; 0,5 dan 1,0; resolusi, R_s , antara puncak 8-kloroteofilin dan puncak baku internal tidak kurang dari 4,5; 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, ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, dimenhidrinat, $C_{17}H_{21}NO \cdot C_7H_7ClN_4O_2$, dalam tablet yang digunakan dengan menggunakan rumus:

$$W \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot *Dimenhidrinat BPF1* dalam mg, *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak difenhidramin terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

DOKSISISIKLIN
Doxycycline



BM 462,45

Perubahan:

Baku pembanding *Doksisisiklin Hiklat BPF1*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan pada tempat dingin. *Metasiklin Hidroklorida BPF1*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan dalam lemari pembeku.

Perubahan:

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam asam encer dan dalam larutan alkali hidroksida;

agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Tambahan persyaratan:

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Metasiklin	2
Cemaran tereluasi sebelum metasiklin	0,5
6-epidoksisisiklin	2
Cemaran lain yang tereluasi setelah puncak utama doksisisiklin	0,5

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

Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisisiklin Hiklat*.

Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti *Larutan resolusi* pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisisiklin Hiklat*.

Larutan baku persediaan metasiklin, Larutan baku 1, Larutan baku 2 dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Doksisisiklin Hiklat*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Doksisisiklin Hiklat*.

Hitung persentase metasiklin dalam zat dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C_M}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_M} \right)$$

C_M adalah kadar *Metasiklin Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; W adalah bobot doksisisiklin, dalam mg, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_M berturut-turut adalah respons puncak metasiklin *Larutan uji* dan *Larutan baku 2*.

Hitung persentase masing-masing cemaran, selain metasiklin, dalam zat dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C_S}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Doksisisiklin Hiklat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; W adalah bobot doksisisiklin hiklat, dalam mg, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak doksisisiklin dari *Larutan baku 2*.

Perubahan:

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

Fase gerak, "**Pengencer**, **Larutan resolusi**, **Larutan baku**, dan **Sistem kromatografi** Lakukan seperti yang tertera pada **Penetapan kadar** dalam *Doksisisiklin hiklat* [Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi Larutan baku dan Larutan uji dari cahaya].

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 55 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur "50-ml", tambahkan "12 ml, asam klorida 0,1 N, goyang hingga larut, encerkan dengan "**Pengencer**, sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

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 µg, doksisisiklin, C₂₂H₂₄N₂O₈, per mg zat dengan rumus:

$$= 50 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksisisiklin Hiklat BPFi* dalam mg per ml **Larutan baku**. P adalah potensi doksisisiklin dalam µg per mg *Doksisisiklin Hiklat BPFi*; W adalah bobot dalam mg, doksisisiklin yang digunakan untuk membuat **Larutan uji**; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak **Larutan uji** dan **Larutan baku**.

DOKSISISIKLIN HIKLAT
Doxycycline Hyclate

Perubahan:

Baku pembanding *Doksisisiklin Hiklat BPFi*, tidak boleh dikeringkan. "Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan pada tempat dingin." **Endotoksin BPFi**, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. "**Metasiklin hidroklorida BPFi**, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan dalam lemari pembeku.

Perubahan:

Air <1031> Metode I Antara 1,4% dan "2,8%.

Tambahan persyaratan:

"**Senyawa sejenis** Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada **Tabel** sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Metasiklin	2
Cemaran yang tereluasi sebelum metasiklin	0,5
6-epidoksisisiklin	2
Cemaran lain yang tereluasi setelah puncak utama doksisisiklin	0,5

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

Fase gerak dan **Pengencer** Lakukan seperti yang tertera pada **Penetapan kadar**.

Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti yang tertera pada **Larutan resolusi** dalam **Penetapan kadar**.

Larutan baku persediaan metasiklin Timbang saksama *Metasiklin hidroklorida BPFi*; Larutkan dan encerkan dengan **Pengencer**; secara kuantitatif bila perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku 1 Lakukan seperti yang tertera pada **Larutan baku** dalam **Penetapan kadar**.

Larutan baku 2 Pipet 2 ml **Larutan baku 1** dan 2 ml **Larutan baku persediaan metasiklin** ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan **Pengencer** sampai tanda. Larutan ini mengandung masing-masing lebih kurang 0,024 mg per ml *Doksisisiklin Hiklat BPFi* dan *Metasiklin Hidroklorida BPFi*.

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada **Penetapan kadar**. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan kesesuaian sistem**, rekam respons puncak seperti yang tertera pada **Prosedur**: waktu retensi relatif 4-epidoksisisiklin (hasil degradasi utama), metasiklin, 6-epidoksisisiklin dan doksisisiklin berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,6; 0,7 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak 4-epidoksisisiklin dan doksisisiklin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku 1**, rekam 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 2** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 1,7 kali waktu retensi doksisisiklin, dan ukur respons puncak.

Hitung persentase metasiklin dalam zat dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C_M}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_M} \right)$$

C_M adalah kadar *Metasiklin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml **Larutan baku 2**; W adalah bobot zat, dalam mg **Larutan uji**; r_U dan r_M berturut-turut adalah respons puncak metasiklin dari **Larutan uji** dan **Larutan baku 2**.

Hitung persentase dari masing-masing senyawa sejenis, selain metasisiklin, dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C_s}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Doksisisiklin Hiklat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak setiap cemaran *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak doksisisiklin *Larutan baku 2*.

Tambahan persyaratan:

Syarat lain Jika pada etiket tertera doksisisiklin hiklat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Doksisisiklin untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera doksisisiklin hiklat, harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera *Doksisisiklin untuk Injeksi*.

Perubahan:

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

Fase gerak Timbang dan masukkan 2,72 g kalium fosfat P; 0,74 g natrium hidroksida; 0,50 g tetrabutylamonium hidrogen sulfat P dan 0,40 g dinatrium edetat P ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan lebih kurang 850 ml air, aduk sampai larut. Tambahkan 60 g butil alkohol tersier P dengan bantuan air dan atur pH hingga $8,0 \pm 0,1$ dengan penambahan *Larutan natrium hidroksida I N*. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Pengurangan jumlah butil alkohol tersier akan meningkatkan waktu retensi doksisisiklin dan memperbaiki pemisahan doksisisiklin dari senyawa sejenisnya.

Pengencer Buat larutan asam klorida 0,01 N.

Larutan resolusi Larutkan *Doksisisiklin hiklat BPFi* dalam *Pengencer* hingga kadar doksisisiklin lebih kurang 6 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, panaskan di atas tangas uap selama 60 menit, uapkan sampai kering di atas pemanas, jaga jangan sampai hangus. Larutkan dan encerkan residu dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 atau lebih kecil. Larutan ini mengandung campuran 4-epidoksisisiklin, 6-epidoksisisiklin, dan doksisisiklin. Bila disimpan di lemari es, larutan ini bisa digunakan selama 14 hari. [Catatan Selama melakukan prosedur ini, lindungi *Larutan baku dan Larutan uji* dari cahaya].

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Doksisisiklin Hiklat BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan lebih kurang 6 ml

Pengencer, sonikasi selama 5 menit atau sampai larut dan tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer*, sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L21, pertahankan suhu kolom pada $60^\circ \pm 1^\circ$. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 4-epidoksisisiklin (produk utama degradasi), 6-epidoksisisiklin dan doksisisiklin berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,7 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak 4-epidoksisisiklin dan puncak doksisisiklin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan puncak doksisisiklin tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam 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 selama 1,7 kali waktu retensi doksisisiklin, dan ukur respons puncak utama.

Hitung kadar dalam μg doksisisiklin, $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$, per mg zat yang digunakan, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C \cdot P}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksisisiklin hiklat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi doksisisiklin, $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$ dalam μg per mg; W adalah bobot doksisisiklin hiklat dalam mg *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan:

Penandaan Bila dimaksudkan untuk penggunaan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk sediaan injeksi.

KAPSUL DOKSISISIKLIN HIKLAT Doxycycline Hyclate Capsules

Perubahan:

Baku pembeding *Doksisisiklin hiklat BPFi*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan pada tempat dingin.

Perubahan:

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,5%.

Perubahan:

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

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat*.

Larutan uji Timbang saksama isi 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 serbuk isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg doksisiklin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 75 ml *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit, kocok selama 15 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat*.

Hitung jumlah dalam mg, doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, dari serbuk isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$0,1CP \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksisiklin Hiklat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi dalam µg doksisiklin per mg *Doksisiklin Hiklat BPFi*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan monografi

TABLET DOKSISIKLIN HIKLAT

Doxycycline Hyclate Tablets

Tablet Doksisiklin Hiklat mengandung Doksisiklin Hiklat setara dengan Doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Doksisiklin Hiklat BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat sejuk.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk tablet dengan *metanol P* hingga kadar setara dengan 1 mg per ml doksisiklin dan saring. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*. Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Identifikasi Tetrasiklin <271>*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm. Pertahankan jarak antara ujung dayung dan dasar wadah disolusi 4,5 cm ± 0,5 cm.

Waktu: 90 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{24}N_2O_8$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Doksisiklin Hiklat BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{22}H_{24}N_2O_8$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

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

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg doksisiklin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 75 ml *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit, kocok selama 15 menit encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat*.

Hitung jumlah dalam mg, doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,1CP \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksisiklin Hiklat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi doksisiklin dalam µg per mg *Doksisiklin Hiklat BPFi*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

DOKSORUBISIN HIDROKLORIDA

Doxorubicin Hydrochloride

Perubahan:

Doksorubisin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat, bebas pelarut.

[Perhatian: Hati-hati jangan terhirup partikel doksorubisin hidroklorida dan hindari pemaparan pada kulit]

Perubahan:

Baku pembandingan Dokсорубисин Hidроклорида BPF1, tidak boleh dikeringkan. "Simpan pada tempat dingin, terlindung dari cahaya, dan biarkan pada suhu ruang sebelum dibuka."

Perubahan:

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat; "kecuali jika pada etiket dinyatakan sebagai bentuk amorf, sebagian besar partikel tidak menunjukkan "birefringence and extinction positions".

Hilangkan persyaratan:

"Zat hipotensif Memenuhi syarat *Uji Daya Hipotensif <191>*; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1,0 ml per kg yang mengandung 1,5 mg dokсорубисин hidроклорида per ml dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% steril.

Perubahan:

Kemurnian kromatografi Jumlah cemaran tidak lebih dari "2,0%". Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali gunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan melarutkan zat uji dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Dari kromatogram *Larutan uji*, hitung persentase cemaran dengan rumus:

$$\frac{100S}{(S + r)}$$

S adalah jumlah respons puncak lain selain puncak utama; *r* adalah respons puncak utama.

Perubahan:

Sisa pelarut "Sebagai aseton dan etanol) Aseton tidak lebih dari 0,5%; jumlah aseton dan etanol tidak lebih dari 2,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing lebih kurang 200 mg *aseton P*, 300 mg *etanol mutlak P* dan 1000 mg *dioksan P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 0,2 mg *aseton P*, 0,3 mg *etanol P* dan 1 mg *dioksan P* per ml.

Pelarut Timbang saksama lebih kurang 100 mg *dioksan P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat larutkan dalam 3,0 ml (3,0 g) *Pelarut*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 4 mm x 2 m berisi bahan pengisi 8% sampai 10% fase cair *G16* dan 2% kalium hidrokсida *P* pada penyangga *SIA 100*

sampai 120 mesh. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 60°, gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Atur suhu kolom dan laju aliran gas pembawa sehingga *dioksan P* tereluasi dalam waktu lebih kurang 6 menit. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk aseton, etanol dan dioksan berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak yang berdekatan tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan puncak etanol tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif perbandingan respons puncak aseton dengan dioksan dan etanol dengan dioksan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur luas puncak utama.

Hitung persentase bobot aseton (CH₃COCH₃) dan etanol (C₂H₅OH) dalam dokсорубисин hidроклорида dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_A}{C_D} \right) \left(\frac{D_U}{W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C_A adalah kadar aseton atau etanol dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_D* adalah kadar dioksan dalam mg per ml *Larutan baku*; *D_U* adalah jumlah dioksan dalam mg per ml dalam *Larutan uji*; *W_U* adalah jumlah dokсорубисин hidроклорида yang digunakan dalam *Larutan uji*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan puncak analit (aseton atau etanol) terhadap puncak dioksan yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*: Gunakan jumlah persentase aseton dan etanol untuk menghitung hasil seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* bebas pelarut.

Perubahan:

Wadah dan penyimpanan "Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali, kecuali jika pada etiket dinyatakan sebagai bentuk amorf, yang harus disimpan pada lemari pembeku."

Tambahan persyaratan:

"Penandaan Jika bentuk amorf, cantumkan pada etiket."

DOKSORUBISIN HIDROKLORIDA UNTUK INJEKSI**Doxorubicin Hydrochloride for Injection****Perubahan:**

Baku pembandingan Dokсорубисин Hidроклорида BPF1, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. "Simpan pada tempat dingin, terlindung dari cahaya, dan biarkan pada suhu ruang sebelum dibuka." **Endotоксин BPF1**, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi],

rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Perubahan:

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan terkonstitusi seperti yang tertera pada etiket, "kecuali jika air digunakan sebagai pengencer."

Perubahan:

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%; "larutan uji lakukan seperti untuk bahan higroskopis."

DOPAMIN HIDROKLORIDA

Dopamine Hydrochloride

Perubahan:

Baku pembanding *Dopamin Hidroklorida BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. "Simpan dalam wadah tertutup rapat."

Perubahan:

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang "75 mg zat, larutkan dalam 5 ml *asam format P*, tambahkan 25 ml *asetat anhidrat P*." Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* dan tentukan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

1 ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 18,96 mg C₈H₁₁NO₂.HCl

Perubahan:

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. "Simpan pada suhu ruang."

INJEKSI DOPAMIN HIDROKLORIDA

Dopamine Hydrochloride Injection

Perubahan:

Baku pembanding *Dopamin Hidroklorida BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. "Simpan dalam wadah tertutup rapat." *Endotoksin BPF1 [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*, rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Perubahan:

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

Fase gerak Buat campuran "natrium 1-oktanasulfonat 0,005 M dalam larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100) dan *asetonitril P* (87:13). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*."

"**Larutan baku 1** Timbang saksama sejumlah *Dopamin Hidroklorida BPF1* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,6 mg per ml.

Larutan baku 2 Pipet 1 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda."

"**Larutan kesesuaian sistem**." Timbang sejumlah *asam benzoat P*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml. Encerkan 1 volume larutan ini dengan 3 volume *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml. Masukkan 10,0 ml larutan ini dan 10,0 ml "**Larutan baku 1**" ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 16 mg dopamin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom baja tahan karat 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap "**Larutan kesesuaian sistem**," dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak asam benzoat dan dopamin hidroklorida adalah tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur: simpangan baku relatif* pada penyuntikan ulang tidak lebih 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 jumlah dalam mg, dopamin hidroklorida, C₈H₁₁NO₂.HCl, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{100C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dopamin Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*, *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml, *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan:

"**Penandaan** Pada etiket dinyatakan bahwa injeksi diencerkan dengan pembawa parenteral yang sesuai untuk infus intravena."

Tambahan monografi
INJEKSI EPINEFRIN
Epinephrine Injection

Injeksi Epinefrin adalah larutan steril Epinefrin dalam Air untuk Injeksi yang disiapkan dengan bantuan asam klorida atau dapar lain yang sesuai, mengandung Epinefrin, $C_9H_{13}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Endotoksin BPF1, [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi], rekonstitusi semua isi; gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. Epinefrin Bitartrat BPF1, lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas silika gel P selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Pada 5 ml larutan dapar asam flatat pH 4,0 (pada 50 ml kalium bifalate 0,2 M tambahkan 0,1 ml asam klorida 0,2 M, encerkan dengan air hingga 200 ml) tambahkan 0,5 ml injeksi dan 1 ml iodum 0,1 N campur dan biarkan selama 5 menit. Tambahkan 2 ml larutan natrium tiosulfat P (1 dalam 40): terjadi warna merah tua.

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

Kejernihan dan warna larutan

Larutan baku Pipet 2 ml larutan iodum 0,1 N ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan dengan mengamati sejumlah volume injeksi (Larutan uji) dalam tabung kaca jernih yang sesuai dengan latar belakang putih: tidak berwarna merah muda dan tidak terdapat endapan. Jika ada warna kuning dalam Larutan uji, tentukan serapan Larutan uji dan Larutan baku dalam sel 1-cm dengan spektrofotometer yang sesuai pada panjang gelombang 460 nm: serapan Larutan uji tidak lebih besar dari Larutan baku.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 357,0 unit Endotoksin FI per mg epinefrin.

pH <791> Antara 2,2 dan 5,0.

Keasaman total Pipet 5 ml injeksi ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 10 ml air dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,01 N LV hingga pH 7,40. Lakukan penetapan blangko dan jika perlu lakukan koreksi. Diperlukan tidak lebih dari 25,0 ml natrium hidroksida 0,01 N LV.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada Injections.

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

Fase gerak Ke dalam 1000 ml larutan natrium fosfat monobasa 0,05 M, tambahkan lebih kurang 519 mg natrium 1-oktanasulfonat dan lebih kurang 45 mg dinatrium edetat P. Atur pH hingga 3,8 dengan penambahan asam fosfat P. Campur 85 bagian larutan ini dengan 15 bagian metanol P. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Epinefrin BPF1, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 mg epinefrin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan 10 mg dopamin hidroklorida ke dalam 100 ml Larutan baku.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan Larutan kesesuaian sistem dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif epinefrin dan dopamin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,0; resolusi, R, antara puncak epinefrin dan puncak dopamin hidroklorida tidak kurang dari 3,5; 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, epinefrin, $C_9H_{13}NO_3$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{183,20}{333,29} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

183,20 dan 333,29 berturut-turut adalah bobot molekul epinefrin dan epinefrin bitartrat; C adalah kadar Epinefrin Bitartrat BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; V adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, tidak tembus cahaya, lebih baik menggunakan wadah kaca Tipe I.

Penandaan Etiket menyatakan injeksi tidak boleh digunakan jika terjadi perubahan warna menjadi merah muda atau lebih gelap dari kuning terang atau terjadi endapan.

Tambahan monografi

TABLET ESTROGEN TERKONJUGASI Conjugated Estrogens Tablets

Tablet Estrogen Terkonjugasi mengandung Estrogen Terkonjugasi sebagai jumlah Natrium Estron Sulfat dan Natrium Ekuilin Sulfat, tidak kurang dari 73,0% dan tidak lebih dari 95,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Perbandingan antara Natrium Ekuilin Sulfat dan Natrium Estron Sulfat dalam tablet tidak kurang dari 0,35 dan tidak lebih dari 0,65.

Baku pembanding 17 α -Dihidroekuilin BPF1, tidak boleh dikeringkan. Simpan di tempat dingin, terlindung dari cahaya. Simpan isi ampul yang telah dibuka dalam wadah tertutup rapat, berisi gas nitrogen, simpan di tempat dingin dan terlindung dari cahaya. Ekuilin BPF1, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat sejuk. Estron BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Testosteron BPF1, lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P selama 4 jam; sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada uji Identifikasi dalam Estrogen Terkonjugasi.

Disolusi <1231> Lakukan penetapan seperti yang tertera pada Sediaan Lepas Lambat.

Uji 1 (Untuk produk dengan etiket tablet 0,3 mg, 0,45 mg, dan 0,625 mg). Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi Uji Disolusi 1.

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 2, 5, dan 8 jam

Lakukan penetapan jumlah natrium estron sulfat yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan kalium fosfat monobasa 0,025 M-asetonitril P (3:1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda, kocok kuat secara mekanik selama tidak kurang dari 3 jam dan saring. Pipet 100 ml filtrat ke dalam labu tentukur 900-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Saring larutan disolusi [Catatan Pilih penyaring yang digunakan berdasarkan afinitas ikatan].

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 3,0 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 μ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: resolusi R, antara puncak ekuilin sulfat dan estron sulfat tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif puncak estron sulfat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%; waktu retensi relatif ekuilin sulfat dan estron sulfat berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; puncak estron sulfat merupakan puncak utama yang terakhir pada kromatogram [Catatan Jika terdapat estron, akan tertahan dalam kolom lebih dari 50 menit dan akan mempengaruhi kromatografi selanjutnya].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 20 dan 200 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak estron sulfat.

Hitung persentase natrium estron sulfat yang terlarut, dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan Tabel berikut:

Tabel

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	antara 19% dan 49%
5	antara 66% dan 96%
8	tidak kurang dari 80%

Uji 2 (Untuk produk dengan etiket tablet 0,9 mg). Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi Uji Disolusi 2.

Media disolusi, Alat, Waktu, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi, dan Prosedur Lakukan penetapan seperti yang tertera pada Uji 1.

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan Tabel berikut:

Tabel

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	antara 12% dan 37%
5	antara 57% dan 85%
8	tidak kurang dari 80%

Uji 3 (Untuk produk dengan etiket tablet 1,25 mg dan 2,50 mg). Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi Uji Disolusi 3.

Media disolusi, Alat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi, dan Prosedur Lakukan penetapan seperti yang tertera pada Uji 1.

Waktu: 2, 5, 8 dan 12 jam

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan Tabel berikut:

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	antara 3% dan 22%
5	antara 37% dan 67%
8	antara 66% dan 96%
12	tidak kurang dari 80%

Uji 4 (Untuk produk dengan etiket tablet 1,25 mg). Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi Uji Disolusi 4.

Media disolusi: 900 ml dapar asetat pH 4,5.

Alat tipe 2: 50 rpm dengan pencegah mengapungnya sediaan.

Waktu: 2, 4, 8, dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah natrium estron sulfat yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan kalium fosfat monobasa 0,025 M-asetonitril P (78:22), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama dan serbukkan 20 tablet, tetapkan bobot rata-rata tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan bobot rata-rata tablet. Masukkan serbuk ke dalam labu tentukur 900-ml dan encerkan dengan Media disolusi sampai tanda. Kocok kuat secara mekanik selama tidak kurang dari 2 jam atau sampai terlarut sempurna. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 10 µm.

Larutan uji Saring larutan disolusi melalui penyaring dengan porositas 10 µm [Catatan Pilih penyaring yang digunakan berdasarkan afinitas ikatan].

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 3,2 mm x 5,0 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak ekuilin sulfat dan estron sulfat tidak kurang dari 1,2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%; waktu retensi relatif ekuilin sulfat dan estron sulfat berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; puncak estron sulfat merupakan puncak utama terakhir pada kromatogram [Catatan Jika terdapat estron, akan tertahan dalam kolom lebih dari 50 menit dan akan mempengaruhi kromatografi selanjutnya].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 20 dan 200 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak estron sulfat.

Hitung persentase estron sulfat yang terlarut, dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan Tabel berikut:

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	antara 11% dan 31%
4	antara 43% dan 63%
8	antara 75% dan 95%
12	tidak kurang dari 87%

Uji 5 (Untuk produk dengan etiket tablet 0,3 mg, 0,45 mg dan 0,625 mg). Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi Uji Disolusi 5.

Media disolusi, Alat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi, dan Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada Uji 4.

Waktu: 1, 3, dan 8 jam

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan Tabel berikut:

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 6% dan 26%
3	antara 48% dan 68%
8	tidak kurang dari 87%

Uji 6 (Untuk produk dengan etiket tablet 0,9 mg). Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi Uji Disolusi 6.

Media disolusi, Alat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi, dan Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada Uji 4.

Waktu: 1, 3, dan 8 jam.

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut selama waktu tertentu sesuai dengan Tabel berikut:

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 3% dan 23%
3	antara 41% dan 61%
8	tidak kurang dari 80%

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Lakukan penetapan kadar terhadap satu per satu tablet dari 10 tablet, seperti yang tertera pada Penetapan kadar. Hitung kadar rata-rata estrogen terkonjugasi, sebagai rata-rata kadar total dari natrium estron sulfat dan natrium ekuilin sulfat, dari 10 tablet. Penetapan memenuhi syarat jika kadar tiap tablet tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari kadar rata-rata

estrogen terkonjugasi. Jika kadar tidak lebih dari 2 tablet berada di luar rentang 85,0%-115,0% dari kadar rata-rata, tetapi tidak di luar rentang 75,0%-125,0%, lakukan penetapan kadar dengan menggunakan 20 tablet tambahan. Penetapan memenuhi syarat jika kadar tidak lebih dari 2 tablet dari 30 tablet yang ditetapkan kadarnya, berada di luar rentang 85,0%-115,0% dari kadar rata-rata, dan tidak satupun di luar rentang 75,0%-125,0% dari kadar rata-rata.

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

Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, Dapar asetat pH 5,2; Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Estrogen terkonjugasi*.

Larutan uji Jika tablet merupakan tablet salut gula, hilangkan warna dan salut gula dengan hati-hati menggunakan air, biarkan lapisan salut dalam, dan keringkan dengan *nitrogen P*. Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg estrogen terkonjugasi total, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bertutup ulir politef yang telah diisi dengan 15 ml larutan *Dapar asetat pH 5,2* dan 1 g *barium klorida P*. Lakukan seperti *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* dalam *Estrogen terkonjugasi*, dimulai dari "tutup rapat tabung sentrifugal ...".

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama.

Hitung secara terpisah jumlah dalam mg, natrium estron sulfat dan natrium ekuilin sulfat, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,005(1,381C_S) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

1,381 adalah faktor konversi estrogen bebas terhadap garam natrium terkonjugasi; C_S adalah kadar *Estron BPF1* atau *Ekuilin BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku persediaan*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit yang sesuai terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Tertera kandungan tablet dan *Uji Disolusi* yang digunakan.

TABLET ETAMBUTOL HIDROKLORIDA Ethambutol Hydrochloride Tablets

Perubahan:

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etambutol Hidroklorida BPF1*, larutkan 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 setara dengan lebih kurang 30 mg etambutol hidroklorida. Masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan air dan sonikasi. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan dan buang 10 ml filtrat pertama.

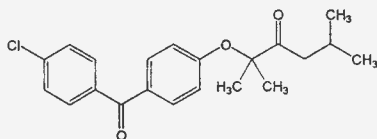
Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10* yang diaktivasi dengan basa, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang 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 jumlah dalam mg, etambutol hidroklorida, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Etambutol Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan monografi**FENOFIBRAT****Fenofibrate**

1-metiletil-2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metilpropanoat [49562-28-9]

$C_{20}H_{21}ClO_4$

BM 360,83

Fenofibrat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{20}H_{21}ClO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga praktis putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam metilena klorida; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Fenofibrat BPFi*. *Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPFi* [(4-klorofenil)(4-hidroksifenil)metanon]. *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFi* [2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metilpropanoat, atau asam fenofibrat. *Senyawa Sejenis C Fenofibrat BPFi* [1-metiletil-2-[[2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metilpropanoat]oksi]-2-metilpropanoat].

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenofibrat BPFi*.

Jarak lebur <1021> *Metode III* Antara 79° dan 82°.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode I* Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml aseton P; larutan jernih dan warna tidak lebih intensif dari *Larutan padanan G*.

Keasaman Larutkan 1 g zat dalam 50 ml etanol P yang telah dinetralkan dengan penambahan 0,2 ml larutan fenolftalein LP; diperlukan tidak lebih dari 0,2 ml natrium hidroksida 0,1 M untuk mengubah warna menjadi merah muda.

Klorida <361> Tidak lebih dari 1,0%. Timbang 5 g zat masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 25 ml air, panaskan 50° selama 10 menit, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 50 ml, saring; lakukan penetapan dengan menambahkan 10 ml air pada 5 ml larutan.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan 15 ml larutan yang diperoleh pada penetapan *Klorida*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P pada suhu 60°, menggunakan 1 g zat.

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

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A fenofibrat	0,34	0,1
Senyawa sejenis B fenofibrat	0,36	0,1
(3RS)-3-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]butan-2-on	0,50	0,1
Metil 2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metilpropanoat	0,65	0,1
Etil 2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metilpropanoat	0,80	0,1
(4-klorofenil)[4-(1-metiletoksi)fenil]metanon	0,85	0,1
Senyawa sejenis C fenofibrat	1,35	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Jumlah semua cemaran	-	0,5

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFi*, *Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPFi*, *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFi* dan *Senyawa Sejenis C Fenofibrat BPFi* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 µg per ml dan untuk senyawa sejenis C fenofibrat lebih kurang 2 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi LI, laju alir lebih kurang 1, ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak senyawa sejenis A fenofibrat dan senyawa sejenis B fenofibrat tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak fenofibrat dan puncak-puncak seperti yang tertera pada *Tabel*. Ukur respons puncak utama

dan hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar masing-masing senyawa sejenis dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg fenofibrat dalam *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis fenofibrat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase cemaran lain terhadap fenofibrat dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenofibrat BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_U* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_S* adalah respons puncak fenofibrat dalam *Larutan baku*.

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

Fase gerak Buat campuran air (pH 2,5 yang diasamkan dengan *asam fosfat P*)-asetonitril *P* (30:70). Saring dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Fenofibrat BPFi* masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 4,0 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 respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

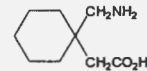
Hitung jumlah dalam mg, fenofibrat, C₂₀H₂₁ClO₄, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenofibrat 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 baik, terlindung dari cahaya pada suhu ruang.

Tambahan monografi GABAPENTIN Gabapentin



Asam 1-(Aminometil)sikloheksanaasetat [60142-96-3]
C₉H₁₇NO₂ BM 171,24

Gabapentin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₉H₁₇NO₂, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Padatan hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam larutan basa dan dalam larutan asam.

Baku pembanding *Gabapentin BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFi* [2-aza-spiro[4,5]dekan-3-on] (C₉H₁₅NO, BM 153,22), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis B Gabapentin BPFi* [asam (1-siano-sikloheksil)-asetat] (C₉H₁₃NO₂, BM 167,21). *Senyawa Sejenis D Gabapentin BPFi* [asam (1-(3-okso-2-aza-spiro[4,5]dek-2-ilmetil)-sikloheksil)-asetat] (C₁₈H₂₉NO₃, BM 307,43). *Senyawa Sejenis E Gabapentin BPFi* [asam karboksimetil sikloheksanakarboxilat], (C₉H₁₄O₄, BM 186,21).

Identifikasi

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

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

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,0. Lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

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

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

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

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

A. *Batas cemaran yang tereluasi awal.* Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif ¹	Faktor Respons Relatif ²	Batas (%)
Senyawa sejenis E Gabapentin	2,9	1,0	0,10
Senyawa sejenis A Gabapentin	3,5	5,3	0,1
Senyawa sejenis B Gabapentin	3,8	0,35	0,06
Cemaran yang tidak dikenal	-	0,41	0,10

¹Waktu retensi relatif dihitung terhadap waktu retensi gabapentin [Catatan: Hanya untuk identifikasi]

²Faktor respons relatif dihitung terhadap respons senyawa sejenis E gabapentin berdasarkan serapan jenis rendah dari gabapentin pada monitoring panjang gelombang (215 nm)

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

Larutan cemaran Larutkan sejumlah *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFi* dan *Senyawa Sejenis B Gabapentin BPFi* dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,4 dan 0,84 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Gabapentin BPFi* dalam *Pengencer*, tambahkan sejumlah volume *Larutan cemaran* hingga kadar *Gabapentin BPFi, Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFi, Senyawa Sejenis B Gabapentin BPFi* berturut turut lebih kurang 14,0 mg per ml; 0,014 mg per ml dan 0,0084 mg per ml

Larutan baku Larutkan sejumlah *Senyawa Sejenis E Gabapentin BPFi* dalam *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 8,4 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>* Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak-puncak utama dengan waktu retensi relatif seperti yang tertera

pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara puncak *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFi* dan puncak *Senyawa Sejenis B Gabapentin BPFi* tidak kurang dari 2,3; dan simpangan baku relatif respon puncak gabapentin 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 masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

F adalah faktor respons relatif dari cemaran (relatif terhadap senyawa sejenis E gabapentin), seperti pada *Tabel*; *C_S* adalah kadar *Senyawa Sejenis E Gabapentin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar gabapentin dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_S* adalah respons puncak *Senyawa Sejenis E Gabapentin* dalam *Larutan baku*.

B. *Batas cemaran yang tereluasi akhir.* Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran (termasuk cemaran yang didapat dari *Batas cemaran yang tereluasi awal*) tidak lebih dari 0,5%.

Pengencer, Larutan dapar dan Larutan uji Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar-asetonitril P - metanol P* (35:35:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Gabapentin BPFi*, larutkan dalam sejumlah kecil *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,8 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak senyawa sejenis D gabapentin tidak kurang dari 13.600 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 7,0%.

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. [Catatan Abaikan semua puncak yang mempunyai waktu retensi relatif 0,35 atau lebih kecil terhadap senyawa sejenis D gabapentin, karena puncak tersebut sudah dihitung pada batas cemaran yang tereluasi lebih awal].

Hitung persentase dari masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

F adalah faktor respons relatif dari cemaran (relatif terhadap senyawa sejenis D gabapentin) dengan nilai 1,0 untuk senyawa sejenis D gabapentin dan 0,025 untuk semua cemaran yang lain; *C_S* adalah kadar *Senyawa Sejenis D Gabapentin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar gabapentin dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_S* adalah respons puncak senyawa sejenis D gabapentin dalam *Larutan baku*.

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

Pengencer Timbang 2,32 g amonium fosfat monobasa P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 2,0 dengan penambahan asam fosfat P.

Dapar Timbang 0,58 g amonium fosfat monobasa P dan 1,83 g natrium perklorat P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 1,8 dengan penambahan asam perklorat P.

Fase gerak Buat campuran *Dapar - asetonitril P* (76:24). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPF1*, larutkan dengan *Pengencer*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 14,0 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak gabapentin tidak kurang dari 1900 lempeng teoritis. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif puncak gabapentin 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 gabapentin, C₉H₁₇NO₂, dalam zat dengan rumus:

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

C_S dan *C_U* berturut-turut adalah kadar gabapentin dalam mg per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak gabapentin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Tambahan monografi KAPSUL GABAPENTIN Gabapentin Capsules

Kapsul Gabapentin mengandung Gabapentin, C₉H₁₇NO₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gabapentin BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPF1* [2-aza-spiro[4,5]dekan-3-on] (C₉H₁₅NO BM 153,22), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Keluarkan isi tidak kurang dari 10 kapsul dan haluskan. Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan 2 mg gabapentin, dispersikan dengan 200 mg kalium bromida P. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gabapentin BPF1*.

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 0,06 N yang dibuat dengan menambahkan 51 ml asam klorida P ke dalam 10.000 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Lakukan penetapan jumlah C₉H₁₇NO₂ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPF1* larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 1,1 g per ml.

Larutan baku kerja

Untuk kapsul yang mengandung 100 mg gabapentin. Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Untuk kapsul yang mengandung 300 mg gabapentin. Pipet 30 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Untuk kapsul yang mengandung 400 mg gabapentin. Pipet 20 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah larutan disolusi yang telah disaring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* kecuali menggunakan *Larutan baku kerja* sebagai pengganti *Larutan baku*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku kerja* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama.

Hitung persentase gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\frac{r_U \times C_S \times 900 \times 100}{r_S \times L}$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku kerja*; C_S adalah kadar *Gabapentin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku kerja*; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; 100 adalah faktor persentase; L adalah kadar yang tertera pada etiket dalam mg.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_9H_{17}NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak spesifik tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi*, seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan A Larutkan 1,2 g kalium fosfat monobasa P dalam 940 ml air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan kalium hidroksida 5 N, tambahkan 60 ml asetonitril P, saring dan awaudarakan.

Larutan B Larutkan 1,2 g kalium fosfat monobasa P dalam 700 ml air. Atur pH hingga 6,9 dengan

penambahan kalium hidroksida 5 N, tambahkan 300 ml asetonitril P, saring dan awaudarakan.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPF1* dan *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPF1* larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,04 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan haluskan isi tidak kurang dari 20 kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 500 mg gabapentin, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan larutkan dalam *Pengencer*, jika perlu sonikasi lebih kurang 30 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit.

Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0,0-4,0	100	0	Isokratik
4,0-45,0	100→0	0→100	Gradien linier
45,0-45,1	0→100	100→0	Gradien linier
45,1-50,0	100	0	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak gabapentin tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif gabapentin dan senyawa sejenis gabapentin A pada penyuntikkan 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.

Hitung persentase senyawa sejenis A gabapentin dengan rumus:

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

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan kadar gabapentin yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A gabapentin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase cemaran yang tidak spesifik relatif terhadap gabapentin dengan rumus:

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

C_S adalah kadar *Gabapentin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan kadar gabapentin yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak setiap cemaran tidak spesifik dalam *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak gabapentin dari *Larutan baku*.

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

Pengencer Larutkan 1,2 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan kalium hidroksida 5 N.

Fase gerak Larutkan 1,2 g kalium fosfat monobasa P dalam 940 ml air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan kalium hidroksida 5 N, tambahkan 60 ml asetonitril P, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 4,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul campur dan haluskan. Bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 100 mg gabapentin, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam *Pengencer* dan jika perlu sonikasi lebih kurang 60 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 7000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak 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 gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$ dari yang tertera pada etiket, dalam serbuk kapsul dengan rumus:

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

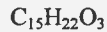
C_S adalah kadar *Gabapentin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan kadar gabapentin yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

GEMFIBROZIL

Gemfibrozil

Perubahan:



BM 250,33

Perubahan:

Baku pembanding *Gemfibrozil BPFi*, lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. **Senyawa Sejenis A** *Gemfibrozil BPFi*, [2,2-dimetil-5-[2,5-dimetil-4-(propen-1-il)fenoksi] asam valerat] ($C_{18}H_{26}O_3$ 290,40), tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

Tambahan persyaratan:

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A gemfibrozil tidak lebih dari 0,1%; cemaran tidak spesifik tidak lebih dari 0,1%; dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Tambahkan 10 ml asam asetat glasial P ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 750 ml metanol P, encerkan dengan air sampai tanda dan saring.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Gemfibrozil BPFi*, *Senyawa Sejenis A Gemfibrozil BPFi*, dan 2,5-dimetilfenol, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2 mg per ml; 0,05 mg per ml dan 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing 10 mg *Gemfibrozil BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Gemfibrozil BPFi*. Masukkan ke dalam labu tentukur 100 ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 5 ml masing-masing larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif

untuk 2,5 dimetilfenol; gemfibrozil dan senyawa sejenis A gemfibrozil berturut-turut adalah lebih kurang 0,35; 1,0 dan 2,1; 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 untuk paling sedikit 3 kali waktu retensi gemfibrozil, dan ukur respons puncak. -

Hitung persentase senyawa sejenis A gemfibrozil dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa sejenis A Gemfibrozil BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg, dari *Larutan uji*; *r_i* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A gemfibrozil *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C_s}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Gemfibrozil BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg, dari *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak gemfibrozil dari *Larutan baku*. ■

Hilangkan persyaratan:

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

Fase gerak Tambahkan 10 ml *asam asetat glasial P* pada 750 ml *metanol P* dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur dan saring melalui penyaring membran.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Enceran Larutan uji Pipet 2 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak. Jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji* selain puncak gemfibrozil yang dicatat selama 1,3 kali waktu retensi gemfibrozil, tidak lebih besar dari respons

puncak utama *Enceran larutan uji* (2,0%) dan respons puncak pada lebih kurang 0,25 kali waktu retensi gemfibrozil tidak lebih besar dari 1/10 kali puncak utama *Enceran larutan uji* (0,2%). ■

Tambahan monografi

TABLET GEMFIBROZIL

Gemfibrozil Tablets

Tablet Gemfibrozil mengandung Gemfibrozil, C₁₅H₂₂O₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gemfibrozil BPFi*, lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Memenuhi uji seperti yang tertera pada *Identifikasi* dalam *Kapsul Gemfibrozil*, menggunakan serbuk tablet setara dengan 100 mg gemfibrozil.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat 0,2 M pH 7,5* yang dibuat dengan melarutkan 545 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 5000 ml air, tambahkan 131 g *natrium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga lebih kurang 19.500 ml dan campur. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat 1 N* atau *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 20.000 ml.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gemfibrozil BPFi*, larutkan dalam sesedikit mungkin *metanol P*. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per ml. [*Catatan Larutan baku pembanding dalam sejumlah metanol tidak lebih dari 1% terhadap volume Larutan baku persediaan*].

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* dengan larutan *natrium hidroksida 1 N* hingga diperoleh larutan yang memberikan serapan sesuai dengan larutan disolusi.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₅H₂₂O₃, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu encerkan dengan *natrium hidroksida 1 N* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₁₅H₂₂O₃, 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, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Gemfibrozil*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrozil, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 80 ml metanol P, kocok hingga larut. Encerkan dengan metanol P sampai tanda dan saring. Pipet 5 ml filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar dalam Gemfibrozil.

Hitung jumlah dalam mg, gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Gemfibrozil BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

GENTAMISIN SULFAT

Gentamicin Sulfate

Perubahan:

Baku pembanding "Endotoksin BPF1, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin. Gentamisin Sulfat BPF1, lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam sebelum digunakan. "Gunakan segera zat yang telah dikeringkan dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat dingin. ■

Tambahan persyaratan:

"Metanol Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Pipet 2,5 ml n-propil alkohol P, ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung n-propil alkohol 0,50%(v/v).

Larutan baku Pipet 1,25 ml metanol P dan 1,25 ml n-propil alkohol P, ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung metanol 0,25%(v/v) dan n-propil alkohol 0,25%(v/v).

Larutan kontrol Timbang lebih kurang 500 mg zat dan larutkan dalam 2 ml air.

Larutan uji Timbang lebih kurang 500 mg zat dan larutkan dalam 1 ml Larutan baku internal dan tambahkan 1 ml air.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom 4 mm x 1,5 m berisi bahan pengisi S3. Pertahankan suhu kolom pada suhu tetap antara 120° dan 140°, suhu injektor dan detektor dipertahankan pada suhu tetap tidak kurang dari 50° lebih tinggi dari suhu kolom. Gunakan nitrogen P sebagai gas pembawa dengan kecepatan alir tetap, antara 30 dan 40 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan Larutan kontrol, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak n-propil alkohol dan metanol tidak kurang dari 1,0; jika ada puncak dengan waktu retensi yang sesuai dengan waktu retensi n-propil alkohol dari Larutan kontrol, gunakan respons puncak tersebut untuk mengoreksi respons puncak n-propil alkohol dari Larutan uji.

Prosedur Suntikkan secara terpisah, menggunakan siring dengan pengisap politef, sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak n-propil alkohol dan metanol.

Hitung persentase metanol dalam zat dengan rumus:

$$1,58 \left(\frac{P}{M} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

P adalah persentase (v/v) metanol dalam Larutan baku; *M* adalah bobot zat, dalam g, dari Larutan uji; R_U adalah perbandingan respons puncak metanol terhadap baku internal dari Larutan uji (jika perlu lakukan koreksi melalui pengurangan respons puncak baku internal dengan respons puncak pada waktu retensi yang sama dari Larutan kontrol); R_S adalah perbandingan respons puncak metanol terhadap baku internal dari Larutan baku. ■

Tambahan persyaratan:

"Syarat lain Jika pada etiket tertera gentamisin sulfat steril, memenuhi syarat uji Sterilitas <71> dan Endotoksin bakteri <201> seperti yang tertera pada Injeksi Gentamisin. Jika pada etiket tertera gentamisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji Endotoksin bakteri <201> seperti yang tertera pada Injeksi Gentamisin. ■

Tambahan persyaratan:

"Penandaan Jika Gentamisin sulfat digunakan untuk penyediaan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses pembuatan sediaan injeksi. ■

INJEKSI GENTAMISIN SULFAT Gentamicin Sulfate Injection

Perubahan:

Baku pembanding "Endotoksin BPF1, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin. " *Gentamisin Sulfat BPF1*, lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam sebelum digunakan. " Gunakan segera zat yang telah dikeringkan dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat dingin. "

Perubahan:

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,71 unit Endotoksin FI per mg gentamisin.

SALEP GENTAMISIN SULFAT Gentamicin Sulfate Ointment

Perubahan:

"Salep. " *Gentamisin Sulfat* mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan:

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPF1*, Lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam, sebelum digunakan. " Gunakan segera zat yang telah dikeringkan dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat dingin. "

Perubahan:

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 1,0%; gunakan 20 ml campuran "toluen P-metanol P (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam bejana titrasi. "

SALEP MATA GENTAMISIN SULFAT Gentamicin Sulfate Ophthalmic Ointment

Perubahan:

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPF1*, lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam sebelum digunakan. " Gunakan segera zat yang telah dikeringkan dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat dingin. "

Hilangkan persyaratan:

"**Air** <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 1,0%; gunakan 20 ml campuran karbon tetraklorida P-kloroform P-metanol P (2:2:1) sebagai pengganti *metanol P*. "

Hilangkan persyaratan:

"**Penetapan potensi** Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan potensi Antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah salep mata yang ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 1 mg gentamisin, kocok dengan lebih kurang 50 ml eter P dalam corong pemisah, ekstraksi 4 kali, setiap kali dengan 20 ml *Dapar nomor 3*. Kumpulkan ekstrak air dan encerkan bertahap dengan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku. "

Tambahan persyaratan:

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Air* dan *Penetapan kadar* seperti yang tertera pada *Salep Gentamisin Sulfat*.

TETES MATA GENTAMISIN SULFAT Gentamicin Sulfate Ophthalmic Solution

Perubahan:

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPF1*, lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam sebelum digunakan. " Gunakan segera zat yang telah dikeringkan dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat dingin. "

Perubahan:

Syarat lain Memenuhi syarat *Identifikasi* seperti yang tertera pada *Injeksi Gentamisin Sulfat* dan memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>, " jika diuji seperti yang tertera pada *Penyaring membran*. "

GLIBENKLAMIDA Glibenclamide

Perubahan:

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih. "

Perubahan:

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam metilena klorida; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol. "

Perubahan:

Identifikasi

A. "Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kaliun bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Glibenklamida BPF1*; Jika ada perbedaan. basahkan sejumlah zat dengan *metanol P*, gerus dan

lakukan pengeringan pada 100°-105°. Ulangi penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan.

B. ¹Buat larutan 1 mg per ml dalam *metanol P*. Pipet 10 ml larutan dan tambahkan 1 ml *asam klorida P* (103 g per 1000 ml). Encerkan dengan *metanol P* sampai 100 ml. Ukur serapan pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm. Maksimum tercapai pada panjang gelombang 300 nm dan 275 nm. Daya serap maksimum berturut-turut adalah 61 sampai 65 dan 27 sampai 32. ■

C. ²Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan masing-masing 10 µl larutan dalam *metanol P-metilena klorida P* (1:1) yang mengandung (1) zat uji 1 mg per ml dan (2) *Glibenklamida BPF1* 1 mg per ml, pada tepi lempeng kromatografi campuran silika gel GF₂₅₄. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak campuran *etanol P-asam asetat glasial P-sikloheksana P-metilena klorida P* (5:5:45:45) 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_f* bercak utama larutan (1) sesuai dengan bercak utama larutan (2). ■

D. ³Larutkan 20 mg zat dalam 2 ml *asam sulfat P*. Larutan tidak berwarna dan menunjukkan fluoresensi biru pada cahaya ultra violet 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. ■

Perubahan:

Suhu lebur <1021> Antara ¹169° dan 174°. ■

Perubahan:

Logam berat <371> ¹Metode IV Tidak lebih dari 20 bpj. ■ Lakukan pengujian menggunakan 1,0 g zat yang diperlakukan sebagai berikut: Masukkan zat dalam krus silika, campur dengan 0,5 g *magnesium oksida P*. Pijarkan hingga warna putih homogen atau massa putih keabuan. Jika setelah 30 menit pemijaran massa masih berwarna, biarkan dingin, aduk menggunakan batang pengaduk dan ulangi pemijaran. Jika perlu lakukan pengulangan mulai dari pengadukan. Panaskan pada 800° selama lebih kurang 1 jam. Larutkan residu menggunakan dua kali 5 ml campuran *asam klorida P* dan air (1:1). Tambahkan 0,1 ml *larutan fenoltalein LP* dan *amoniam pekat P* hingga terbentuk warna merah muda. Dinginkan, tambahkan *asam asetat glasial P* hingga larutan tidak berwarna dan tambahkan 0,5 ml *asam asetat glasial P*. Saring jika perlu, cuci penyaring, dan encerkan dengan air hingga 20 ml.

Perubahan:

Senyawa sejenis ¹Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang 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 yang tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

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 BPF1* dan 5 mg *Cemaran B Glibenklamida BPF1*, 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 BPF1* 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 yang 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 yang 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 respon puncak utama *Larutan baku 2*; abaikan puncak yang lebih kecil dari 0,25 respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,05%).

Perubahan:

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

Perubahan:

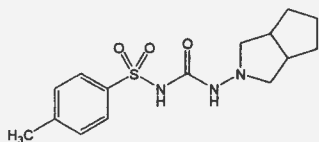
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 100 ml etanol P dan lakukan pemanasan untuk melarutkan. Titrasasi dengan natrium hidroksida 0,1 N, LV menggunakan indikator fenolftalein LP sampai terjadi warna merah muda.

1 ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan
49,40 mg C₂₃H₂₈ClN₃O₃S

Tambahan monografi

GLIKLAZIDA

Gliclazide



1-(heksahidrosiklopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-[(4-metilfenil) sulfonil] urea [21187-98-4]

C₁₅H₂₁N₃O₃S

BM 323,4

Gliklazida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₅H₂₁N₃O₃S dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam metilena klorida; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding Gliklazida BPF1, Cemaran B Gliklazida BPF1 (2-nitroso-oktahidrosiklopenta[c]pirrol), Cemaran F Gliklazida BPF1 (1-(heksahidrosiklopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-(2-metilfenil)sulfonil]urea).

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti Gliklazida BPF1.

Logam berat <371> Metode V Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,25%; lakukan pengeringan pada suhu antara 100° hingga 105° selama 2 jam, menggunakan 1 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 yang tertera pada Kromatografi <931> [Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan].

Fase gerak Buat campuran trietilamina P-asam trifluoroasetat P-asetonitril P-air (0,1:0,1:45:55), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 23 ml asetonitril P dan encerkan dengan air sampai tanda.

Pelarut Buat campuran asetonitril P-air (45:55).

Larutan baku 1 Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat dan 15 mg Cemaran F Gliklazida BPF1 masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dengan 23 ml asetonitril P dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 10 mg Cemaran F Gliklazida BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dengan 45 ml asetonitril P dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2* dan rekam respons semua puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara 2 puncak utama tidak kurang dari 1,8.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 3* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Lanjutkan kromatografi terhadap *Larutan uji* selama dua kali waktu retensi gliklazida, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons puncak yang sesuai dengan respons cemaran F gliklazida dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak cemaran F gliklazida dalam *Larutan baku 3* (0,1%); respons puncak selain puncak utama dan puncak yang

sesuai dengan cemaran F gliklazida tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 1* (0,1%); jumlah semua respons puncak tidak lebih besar dari dua kali respons puncak utama *Larutan baku 1* (0,2%); Abaikan semua puncak yang mempunyai respons puncak kurang dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan baku 1*.

Cemaran B gliklazida Tidak lebih dari 2 bpj; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Cemaran B Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *dimetil sulfoksida P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 12 ml *dimetil sulfoksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml kedua, tambahkan 12 ml *dimetil sulfoksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan 2,5 ml *dimetil sulfoksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Kocok selama 10 menit, simpan pada suhu 4° selama 30 menit dan saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons semua puncak yang sesuai dengan Cemaran B Gliklazida dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak yang sesuai dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat anhidrat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV* dan tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

1 ml asam perklorat 0,1 M setara dengan
32,34 mg $C_{15}H_{21}N_3O_3S$

Tambahan monografi

TABLET GLIKLAZIDA Gliclazide Tablets

Tablet Gliklazida mengandung Gliklazida, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gliklazida BPFI 1-(3-azabisiklo [3,3,0]okt-3-il)-3-o-tolilsulfonilurea BPFI*.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 0,16 g gliklazida dengan 20 ml *diklorometana P*, sentrifus dan uapkan beningan sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan

dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Gliklazida BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,4*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan uji Ambil 10 ml larutan disolusi dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm. Encerkan sejumlah filtrat dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 12,5 µg per ml

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 62 mg *Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dalam 20 ml *metanol P* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan, masukkan dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah gliklazida, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan lebih kurang 226 nm dan 290 nm. Gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Buat koreksi nilai serapan dengan cara mengurangi nilai serapan pada 226 nm dengan nilai serapan pada 290 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan].

Fase gerak Buat campuran *trietilamin P-asam trifluoroasetat P-asetonitril P-air* (0,1:0,1:45:55), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Buat campuran *asetonitril P-air* (45:55).

Larutan uji 1 Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 800 mg gliklazida dengan 200 ml *asetonitril P* selama 1 jam dan saring. Encerkan 10,0 ml filtrat dengan campuran *asetonitril P-air* (1:2) hingga 50 ml.

Larutan uji 2 Encerkan 1,0 ml *Larutan uji 1* dengan *Pelarut* hingga 500 ml.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Gliklazida BPFI* dan 15 mg *1-(3-azabisiklo [3,3,0]okt-3-il)-3-o-tolilsulfonilurea BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 25 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 8 mg *1-(3-azabisiklo [3,3,0]okt-3-il)-3-o-tolilsulfonil urea BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 25 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antar puncak tidak kurang dari 1,8.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2* dan *Larutan baku 2* ke dalam kromatograf. Untuk *Larutan uji 1* lakukan kromatografi selama dua kali waktu retensi puncak utama, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons setiap puncak yang sesuai dengan 1-(3-azabisiklo[3,3,0]okt-3-il)-3-otolilsulfonilurea dalam *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,2%). Respons puncak lain selain puncak utama tidak lebih besar dari puncak utama *Larutan uji 2* (0,2%) dan jumlah semua respons puncak selain puncak utama tidak lebih besar dari dua kali respons puncak utama *Larutan uji 2* (0,4%). Abaikan puncak yang mempunyai respons puncak kurang dari 0,25 kali respons puncak yang sesuai dengan gliklazida dalam *Larutan uji 2* (0,05%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>* [Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan].

Fase gerak, Larutan baku 1 dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 800 mg gliklazida, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Kocok selama 1 jam dan saring. Pipet 10 ml filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (2:3) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Gliklazida BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dalam 10 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (2:3) sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg gliklazida, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

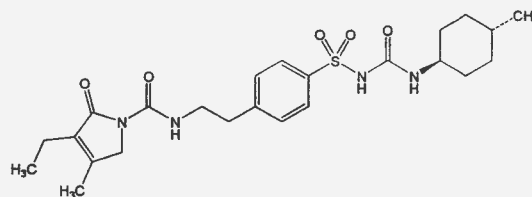
$$4000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Gliklazida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan monografi

GLIMEPIRIDA

Glimepiride



1-[[p-[2-(3-Etil-4-metil-2-okso-3-pirolin-1-karboksamido)etil]fenil]sulfonyl]-3-(trans-4-metilsikloheksil)urea [93479-97-1]

$C_{24}H_{34}N_4O_5S$

BM 490,62

Glimepirida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam dimetilformamida; sukar larut dalam metanol; agak sukar larut dalam metilena klorida; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Glimepirida BPF1*, *Senyawa Sejenis A Glimepirida BPF1* [isomer cis-glimepirida], *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPF1* [glimepirida sulfonamida], *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPF1* [glimepirida uretan], *Senyawa Sejenis D Glimepirida BPF1* [isomer 3-glimepirida].

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Glimepirida BPF1*.

Air <1031> Metode Ic Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan dengan cara menimbang saksama 0,25 g zat, keringkan diatas penyaring molekuler (2 mm, porositas 0,4 nm), larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga 5,0 ml. Gunakan 1,0 ml larutan ini dan lakukan penetapan blangko menggunakan 1,0 ml pelarut.

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

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

Isomer-cis (Senyawa Sejenis A Glimepirida) Tidak lebih dari 0,8% Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Masukkan 100 ml *isopropil alkohol P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 1 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan *heksana P* sampai

tanda, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Larutkan lebih kurang 1 mg *Senyawa Sejenis A Glimepirida BPF1* dalam 1 ml *metilena klorida P*. Tambahkan 3 ml *Fase gerak*, dan campur.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Glimepirida BPF1* masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, dan larutkan dalam 5 ml *metilena klorida P*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 50 µl *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, dan campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, dan larutkan dalam 5 ml *metilena klorida P*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 3 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L20* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. [Catatan *Penetapan dapat juga dilakukan dengan menggunakan kolom 4,6 mm x 15 cm, 4,6 mm x 25 cm, 4 mm x 12,5 cm, atau 4 mm x 25 cm* berisi bahan pengisi *L20*. Disarankan laju alir lebih kurang 1,1 ml per menit untuk kolom 4,6 mm dan lebih kurang 0,8 ml per menit untuk kolom 4,0 mm]. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif glimepirida dan isomer-cis glimepirida berturut-turut adalah tidak lebih dari 1,0 dan 0,9; perbandingan "signal to noise" puncak isomer-cis glimepirida tidak kurang dari 15.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, dan ukur respons puncak isomer-cis glimepirida dan glimepirida.

Hitung persentase isomer-cis glimepirida dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \frac{r_{cis}}{(r_{cis} + r_G)}$$

r_{cis} dan r_G berturut-turut adalah respons puncak isomer-cis glimepirida dan glimepirida.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis B Glimepirida	0,2	0,4
Senyawa Sejenis C Glimepirida	0,3	0,1
Senyawa Sejenis D Glimepirida	1,1	0,2
Cemaran tidak spesifik	-	0,1
Jumlah semua cemaran	-	0,5

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

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

Enceran larutan uji 1 Pipet 5 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung glimepirida lebih kurang 1 µg per ml.

Enceran larutan uji 2 Pipet 1 ml *Enceran larutan uji 1* ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji, Enceran larutan uji 1 dan Enceran larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respon puncak glimepirida yang diperoleh dari *Enceran larutan uji 1* dan semua respons puncak lain kecuali puncak glimepirida dalam *Larutan uji*. Abaikan setiap puncak dengan respons kurang dari respons puncak glimepirida dalam *Enceran larutan uji 2*. Lanjutkan elusi sampai 2,5 kali waktu retensi puncak glimepirida.

Hitung persentase dari setiap senyawa sejenis dan setiap cemaran yang tidak diketahui dalam zat dengan rumus:

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

C_S adalah kadar glimepirida dalam mg per ml *Enceran larutan uji 1*; C_U adalah kadar glimepirida dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak dari masing-masing puncak *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak glimepirida dari *Enceran larutan uji 1*.

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

Fase gerak Larutkan 0,5 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 500 ml air. Atur pH hingga 2,1–2,7 dengan penambahan *asam fosfat P* dan tambahkan 500 ml *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glimepirida BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung masing-masing 0,1 mg per ml *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPF1, Senyawa Sejenis C Glimepirida BPF1, dan Senyawa Sejenis D Glimepirida BPF1* dalam *Pengencer*. Pipet 1 ml larutan ke dalam

labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Larutan baku* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. [Catatan *Pertahankan Larutan uji pada suhu tidak lebih dari 12°, dan simpan tidak lebih dari 15 jam*]

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 4 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan identifikasi puncak glimepirida dan adanya puncak senyawa sejenis yang sesuai seperti yang tertera pada *Tabel*. Rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B glimepirida dan senyawa sejenis C glimepirida tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam 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 respons puncak utama.

Hitung persentase glimepirida, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dalam zat dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{100}{(100 - L)} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Glimepirida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *L* adalah kadar air yang ditetapkan pada *Penetapan kadar air*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak glimepirida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya dan simpan pada suhu tidak lebih dari 25°.

Tambahan monografi

TABLET GLIMEPIRIDA

Glimepiride Tablets

Tablet glimepirida mengandung glimepirida, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Glimepirida BPF1*, *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPF1* [glimepirida sulfonamida], *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPF1* [glimepirida uretan].

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Senyawa Sejenis B Glimepirida	2,5
Masing-masing cemaran lain	0,5
Jumlah cemaran (tidak termasuk senyawa sejenis B Glimepirida)	1,0
Jumlah semua cemaran	3,5

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan *Simpan larutan yang mengandung Glimepirida tidak lebih dari 24 jam*].

Fasa gerak dan Pengencer Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung 0,04 mg per ml *Glimepirida BPF1* dan masing-masing 0,02 mg per ml *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPF1* dan *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPF1* dalam *Pengencer*. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan sensitivitas Pipet 5 ml *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet, masukkan sejumlah serbuk tablet ke dalam tabung sentrifuga 50 ml. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Sonikasi pada suhu tidak lebih dari 20° selama 5 sampai 10 menit, dengan sesekali digoyang, sentrifus dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: Resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B glimepirida dan senyawa sejenis C glimepirida tidak kurang dari 4 dan simpangan baku relatif puncak glimepirida pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%; waktu retensi relatif senyawa sejenis B glimepirida, senyawa sejenis C glimepirida dan glimepirida berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,3; dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, hitung perbandingan "signal-to-noise",

S/N, untuk puncak senyawa sejenis B glimepirida dan senyawa sejenis C glimepirida dengan rumus:

$$\left(\frac{2H}{h}\right)$$

H adalah tinggi puncak dari senyawa sejenis, dan h adalah amplitudo dari rata-rata garis dasar "noise" yang terukur. S/N dari setiap puncak tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak. Lakukan kromatografi selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak glimepirida. Hitung persentase setiap cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$100\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons relatif, 1,3 untuk senyawa sejenis B glimepirida dan 1,0 untuk cemaran lain; r_U adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_S adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*. Abaikan setiap puncak yang kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Simpan larutan yang mengandung Glimepirida tidak lebih dari 24 jam].

Fasa gerak Larutkan 0,5 g natrium fosfat monobasa P dalam 500 ml air. Atur pH hingga 2,1-2,7 dengan penambahan asam fosfat 10%, tambahkan 500 ml asetonitril P.

Pengencer Buat campuran asetonitril P-air (9:1).

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung 0,1 mg per ml Glimepirida BPF1 dan masing-masing 0,02 mg per ml Senyawa Sejenis B Glimepirida BPF1 dan Senyawa Sejenis C Glimepirida BPF1 dalam Pengencer.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Glimepirida BPF1, larutkan dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai untuk memperoleh kadar 0,1 mg per ml, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Tambahkan air lebih kurang 10% volume labu. Kocok hingga semua tablet larut. Tambahkan asetonitril P lebih kurang 70% volume labu, dan goyangkan. Sonikasi pada suhu tidak lebih dari 20° selama 5 sampai 10 menit, dengan sesekali dikocok. Biarkan hingga suhu ruang, tambahkan asetonitril P sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 4 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih

kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: Resolusi, R , antara puncak senyawa sejenis B glimepirida dan senyawa sejenis C glimepirida tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak glimepirida tidak lebih dari 2,0; waktu retensi relatif senyawa sejenis B glimepirida, senyawa sejenis C glimepirida dan glimepirida berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,3 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam 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 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respon puncak utama.

Hitung persentase glimepirida, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dalam tiap tablet dengan rumus:

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

C_S adalah kadar Glimepirida BPF1 dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar glimepirida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah mg per tablet yang tertera pada etiket dan pengenceran yang dilakukan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak glimepirida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

GRISEOFULVIN

Griseofulvin

Perubahan:

Baku pembanding Griseofulvin BPF1, tidak boleh dikeringkan. ■ Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam tempat dingin. ■ **Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik** BPF1, tidak boleh dikeringkan. ■ Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam tempat dingin. ■

Perubahan:

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

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P-tetrahidrofur P (60:35:5), saring, awaudarakan selama 5 menit sebelum digunakan dan aduk terus menerus selama penggunaan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

■ **Larutan baku** Timbang saksama sejumlah Griseofulvin BPF1, larutkan dalam metanol P hingga

kadar lebih kurang 1,25 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda, kadar lebih kurang 0,125 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 62 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 5 ml masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. 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 respon 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 ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg griseofulvin, C₁₇H₁₇ClO₆, dalam tiap mg zat dengan rumus :

$$= 500 \left(\frac{CP}{W_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Griseofulvin BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; P adalah potensi griseofulvin dalam µg per mg Griseofulvin BPF1; W_U adalah jumlah zat yang digunakan dalam mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

HIDROKLOROTIAZIDA Hydrochlorothiazide

Perubahan:

C₇H₈ClN₃O₄S₂

BM 297,74

Perubahan:

Baku pembanding Hidroklorotiazida BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. 4-Amino-6-kloro-1,3-benzenadisulfonamida BPF1, lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. Klorotiazida BPF1, lakukan pengeringan pada 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada tempat dingin.

Perubahan:

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

Perubahan:

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan dengan mengocok 500 mg dalam 40 ml air selama 5 menit dan saring; filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari yang ditunjukkan oleh 0,25 ml asam klorida 0,020 N.

Hilangkan persyaratan:

4-Amino-6-kloro-1,3-benzenadisulfonamida Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

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

Larutan uji Buat seperti yang tertera pada Larutan uji dalam Penetapan kadar.

Larutan baku [Catatan Volume asetonitril P tidak lebih dari 10% dari volume total larutan dapat digunakan untuk melarutkan Baku Pembanding]. Timbang saksama sejumlah 4-Amino-6-kloro-1,3-Benzenadisulfonamida BPF1, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 1,5 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg, 4-Amino-6-kloro-1,3-benzenadisulfonamida, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar 4-Amino-6-kloro-1,3-Benzenadisulfonamida BPF1, dalam µg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 4-Amino-6-kloro-1,3-Benzenadisulfonamida dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Tambahan persyaratan:

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A benzotiazidin tidak lebih dari 1,0%; cemaran lain tidak lebih dari 0,5%; jumlah semua cemaran (selain senyawa sejenis A benzotiazidin) tidak lebih dari 0,9%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan uji dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar.

Larutan batas kuantitasi Timbang saksama sejumlah Hidroklorotiazida BPF1 larutkan dalam Pengencer, jika perlu lakukan sonikasi. Encerkan dengan Pengencer secara kuantitatif, dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,16 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara

puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin dan klorotiazida tidak kurang dari 2,0, dan resolusi, *R*, antara puncak klorotiazida dan hidroklorotiazida tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin, klorotiazida dan hidroklorotiazida tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang yang ditetapkan dari puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin dan klorotiazida tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi dengan tiga kali penyuntikan terhadap *Larutan batas kuantitasi*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 25%. [Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A benzotiadiazin, klorotiazida, hidroklorotiazida, 5-klorohidroklorotiazida, dan dimer hidroklorotiazida [6-kloro-7 sulfamoil-2,3-dihidro-4H-1,2,4-benzotiadiazin-4-il 1,1-dioksida) metil] 3,4-dihidro -2H-1,2,4 benzotiadiazin 7-sulfonamida 1,1 dioksida] berturut-turut lebih kurang 0,5; 0,8; 1,0; 2,1 dan 2,6].

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_{iC}}{r_{sC}} \right)$$

r_{iC} adalah perbandingan respons puncak masing-masing cemaran terhadap faktor respons; dan r_{sC} adalah jumlah perbandingan semua respons puncak terhadap semua faktor respons, faktor respons senyawa sejenis A benzotiadiazin, klorotiazida, dan semua puncak lain berturut-turut adalah 0,54; 0,63; dan 1,0.

Perubahan:

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

Larutan natrium fosfat Timbang saksama 2,76 g natrium fosfat monobasa P masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan lebih kurang 990 ml air. Atur pH hingga $2,7 \pm 0,1$ dengan penambahan asam fosfat P, dan encerkan dengan air sampai tanda. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *Larutan natrium fosfat-asetonitril P* (7:3).

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

Larutan B Buat campuran *asam format anhidrat P* dalam air (5 dalam 1000), awaudarakan.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Hidroklorotiazida BPF1*, *Klorotiazida BPF1* dan *Senyawa Sejenis A Benzotiadiazin BPF1*, larutkan dengan *Pengencer*, jika perlu lakukan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,32 mg per ml; 3,2 µg per ml; dan 3,2 µg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidroklorotiazida BPF1*, larutkan dengan *Pengencer*, jika perlu lakukan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 32 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 70 ml *Pengencer*, jika perlu sonikasi selama 10 menit untuk melarutkan. Biarkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom 35°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	3	97	Kesetimbangan
0-5	3	97	Isokratik
5-14	3→36	97→64	Gradien Linier
14-18	36→3	64→97	Gradien Linier
18-20	3	97	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Pengencer* untuk mengetahui adanya puncak yang disebabkan oleh sistem. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A benzotiadiazin, klorotiazida dan hidroklorotiazida berturut-turut lebih kurang 0,5; 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin dan puncak klorotiazida tidak kurang dari 2,0; resolusi, *R*, antara puncak klorotiazid dan puncak hidroklorotiazida tidak kurang dari 1,5; dan faktor ikutan puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin, klorotiazida, dan hidroklorotiazida tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam 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 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*

ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, hidroklorotiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Hidroklorotiazida BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku. ■

TABLET HIDROKLOTIAZIDA Hydrochlorothiazide Tablets

Hilangkan persyaratan:

4-Amino-6-kloro-1,3-benzenadisulfonamida

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Sistem kromatografi, dan Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada uji 4-Amino-6-kloro-1,3-benzenadisulfonamida dalam Hidroklorotiazida.

Larutan uji Lakukan seperti yang tertera pada Larutan uji dalam Penetapan kadar. ■

Tambahan persyaratan:

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

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

Larutan baku [Catatan Volume asetonitril P yang digunakan untuk melarutkan Baku pembanding tidak boleh lebih dari 10% volume akhir]. Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Benzotiadiazin BPF1, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 1,5 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 jumlah dalam mg, senyawa sejenis A benzotiadiazin dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar Senyawa Sejenis A Benzotiadiazin BPF1 dalam µg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin dalam Larutan uji dan Larutan baku. ■

Perubahan:

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

Fase gerak Buat campuran natrium fosfat monobasa P 0,1 M-asetonitril P (9:1), atur pH hingga $3,0 \pm 0,1$ dengan penambahan asam fosfat P , saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem [Catatan Volume asetonitril P tidak lebih dari 10% dari volume akhir larutan dapat digunakan untuk melarutkan Baku Pembanding]. Timbang sejumlah Hidroklorotiazid BPF1 dan klorotiazid, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan baku [Catatan Volume asetonitril P tidak lebih dari 10% dari volume akhir larutan, dapat digunakan untuk melarutkan Baku Pembanding.] Timbang saksama sejumlah Hidroklorotiazida BPF1, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml. ■

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 30 mg hidroklorotiazida, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan lebih kurang 20 ml Fase gerak, sonikasi selama 5 menit, dan tambahkan lebih kurang 20 ml asetonitril P . Sonikasi selama 5 menit, tambahkan lebih kurang 50 ml Fase gerak, kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda, saring, buang 10 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi LI . Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif klorotiazida dan hidroklorotiazida berturut-turut adalah 0,8 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak klorotiazida dan puncak hidroklorotiazida tidak kurang dari 2,0. 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 baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, hidroklorotiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Hidroklorotiazida BPF1* 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 baik.

Tambahan monografi
KRIM HIDROKINON
Hydroquinone Cream

Krim Hidrokinon mengandung Hidrokinon tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 106,0%, $C_6H_6O_2$ dari yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidrokinon BPF1*, tidak boleh dikeringkan; lakukan penetapan kadar air dengan cara titrimetri sebelum digunakan untuk pengujian kuantitatif.

Identifikasi Larutkan sejumlah krim setara dengan 50 mg hidrokinon dalam campuran volume sama *metanol P* dan *kloroform P* hingga 50 ml. 5 μ l bagian larutan tersebut memberikan respon pada *uji identifikasi B* pada hidrokinon.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Spektrofotometri*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokinon BPF1* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim hidrokinon setara dengan lebih kurang 20 mg hidrokinon ke dalam gelas piala 100 ml. Gerus krim dengan 50 ml *metanol P*, saring dan masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Ulangi langkah penggerusan dan penyaringan di atas dan encerkan sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 293 nm.

Hitung jumlah dalam mg hidrokinon, $C_6H_6O_2$, tiap g krim dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidrokinon BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot krim dalam gram; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik dan terlindung dari cahaya.

HIDROKORTISON ASETAT
Hydrocortisone Acetate

Perubahan:

Baku pembanding *Hidrokortison Asetat BPF1*, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan "Simpan dalam wadah tertutup rapat."

Hilangkan persyaratan:

"Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan campuran *metanol P-kloroform P* (1:1)

Larutan baku Gunakan campuran *metanol P-kloroform P* (1:1)

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-air* (180:15:1)

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 5.

Tambahan persyaratan:

"**Kemurnian kromatografi** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*."

Larutan A Buat campuran air-asetonitril *P* (80:20). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-air* (70:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-air-asam asetat glasial P* (700:300:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison Asetat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 5 μ g per ml.

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. 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 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	90	10	Kesetimbangan
0-5	90	10	Isokratik
5-25	90→10	10→90	Gradien Linier
25-30	10	90	Isokratik
30-35	10→90	90→10	Gradien Linier
35-40	90	10	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang 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:

$$0,5 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah respons puncak *Larutan baku*.

Perubahan:

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

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P-butil klorida P* jenuh air-*tetrahidrofur* *P-metanol P-asam asetat glasial P* (475:475:70:35:30). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison asetat BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Fase gerak*, sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 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 respons puncak seperti yang 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 jumlah dalam mg, *hidrokortison asetat*, $C_{23}H_{32}O_6$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$= 100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidrokortison asetat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *hidrokortison asetat Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan monografi

SALEP HIDROKORTISON Hydrocortisone Ointment

Salep Hidrokortison adalah Hidrokortison dalam basis salep yang sesuai, mengandung Hidrokortison, $C_{21}H_{30}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Hidrokortison BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang sejumlah salep setara dengan lebih kurang 5 mg hidrokortison, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 10 ml *metanol P* dan panaskan di atas tangas uap selama 5 menit sambil sering dikocok. Dinginkan agar basis salep menjadi padat dan saring. Gunakan filtrat sebagai larutan uji, lakukan identifikasi seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

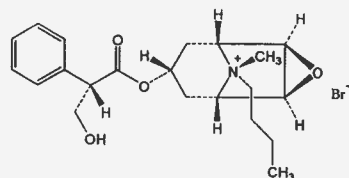
Batas mikroba <51> Memenuhi syarat, tidak terdapat *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Krim Hidrokortison*, kecuali kata *krim* diganti salep dan penggunaan *etanol P* diganti *metanol P*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Tambahan monografi
HIOSIN BUTILBROMIDA
Hyoscine Butylbromide



(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*r*)-9-butyl-7-[[*(2S)*-3-hidroksi-2-fenilpropanoil]oksi]-9-metil-3-oksa-9-azoniatrisiklo [3.3.1.0^{2,4}]nonana bromida [149-64-4]

C₂₁H₃₀BrNO₄

BM 440,4

Hiosin Butilbromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₂₁H₃₀BrNO₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metilena klorida; agak sukar larut dalam etanol anhidrat.

Baku pembeding *Hiosin Butilbromida BPF1*, *Senyawa Sejenis E Hiosin Butilbromida BPF1* (1*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-butyl-3-oksa-9-asatrisiklo [3,3,1,0^{2,4}] nonan-7-il(2*S*)-3-hidroksi-2-fenilpropanoat(N-butil hiosin)].

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Hiosin Butilbromida BPF1*.

B. Campur lebih kurang 1 mg zat dengan 0,2 ml asam nitrat *P* dan uapkan diatas tangas air sampai kering. Larutkan residu dalam 2 ml aseton *P* dan tambahkan 0,1 ml larutan kalium hidroksida *P* 30 g per liter dalam metanol *P*, terjadi warna ungu.

C. Tambahkan 2 ml natrium hidroksida 2 *N* ke dalam 5 ml larutan 1,25 g zat per 25 ml air bebas karbon dioksida *P*, tidak terbentuk endapan.

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

Kejernihan larutan Jernih dan tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan larutan yang diperoleh pada uji Identifikasi *C* tanpa penambahan natrium hidroksida 2 *N*.

Jarak lebur <1021> Antara 139° dan 141°.

pH <1071> Antara 5,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang diperoleh pada uji Identifikasi *C* tanpa penambahan natrium hidroksida 2 *N*.

Rotasi jenis <781> Antara -18° dan -20°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang diperoleh pada uji Identifikasi *C* tanpa penambahan natrium hidroksida 2 *N*, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100°-105° menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

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

Dapar pH 3,3 Timbang lebih kurang 7,0 g kalium fosfat monobasa *P*, larutkan dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,3 dengan penambahan asam fosfat 0,05 *M*.

Fase gerak Larutkan 5,8 g natrium dodesil sulfat *P* dalam campuran 410 ml asetonitril *P* dan 605 ml **Dapar pH 3,3**. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan **Fase gerak** sampai tanda.

Larutan baku 1 Pipet 1 ml **Larutan uji** masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan **Fase gerak** sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml kedua, encerkan dengan **Fase gerak** sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 10 ml **Larutan baku 1** ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan **Fase gerak** sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 5,0 mg **Senyawa Sejenis E Hiosin Butilbromid BPF1**, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 1,0 ml **Larutan uji**, larutkan dan encerkan dengan **Fase gerak** sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan **Fase gerak** sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 25° ± 1°. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan kesesuaian sistem** selama 3,5 kali waktu retensi butilhiosin, rekam respons puncak seperti yang tertera pada **Prosedur**: resolusi, *R*, antara puncak butilhiosin dan puncak senyawa sejenis E hiosin butilbromida tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak butilhiosin tidak lebih dari 2,5; waktu retensi butilhiosin lebih kurang 7 menit, waktu retensi relatif butilhiosin dengan masing-masing senyawa sejenis A hiosin butilbromida, senyawa sejenis B hiosin butilbromida, senyawa sejenis C hiosin butilbromida, senyawa sejenis D hiosin butilbromida, senyawa sejenis E hiosin butilbromida, senyawa sejenis F hiosin

butilbromida, dan senyawa sejenis G hiosin butilbromida berturut-turut lebih kurang 0,36; 0,1; 0,4; 0,7; 0,8; 0,9 dan 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Pada perhitungan kandungan cemaran, respons puncak dikalikan dengan faktor koreksi berikut: 0,3 untuk senyawa sejenis B hiosin butilbromida; 0,6 untuk senyawa sejenis G hiosin butilbromida. Respons puncak senyawa sejenis A hiosin butilbromida tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,1%); respons puncak masing-masing cemaran lain tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,1%); abaikan puncak dengan respons puncak 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku 2*. Masing-masing respons puncak senyawa sejenis B,C,D,E,F,G hiosin butilbromida tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 1* (0,2%); jumlah respons puncak semua cemaran, tidak lebih dari dua kali respons puncak utama *Larutan baku 1* (0,4%); abaikan beberapa puncak akibat ion bromida, yang muncul dekat puncak pelarut. **Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 50 ml air, titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda indikator perak dan elektroda pembanding perak-perak klorida.

1 ml perak nitrat 0,1 N setara dengan
44,04 mg $C_{21}H_{30}BrNO_4$

IBUPROFEN

Ibuprofen

Perubahan:

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan jumlah cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air yang diatur pH nya hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P-asetonitril P* (1340:680), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah ibuprofen dan valerofenon, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm, kolom 4 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *LI* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada $30 \pm 0,2^\circ$. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam respons puncak

seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif valerofenon dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak valerofenon dan puncak ibuprofen tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 5 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur luas puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

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

r_i adalah luas masing-masing puncak, selain puncak pelarut dan puncak utama; *r_T* adalah jumlah respons seluruh puncak, selain puncak pelarut.

Tambahan persyaratan:

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,1%. Menggunakan kromatogram sesuai *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*, yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, hitung persentase senyawa sejenis C ibuprofen, $C_{12}H_{16}O$, dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak senyawa sejenis C ibuprofen dengan valerofenon yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*.

Perubahan:

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

Fase gerak Larutkan 4,0 g *asam kloroasetat P* dalam 400 ml air, atur hingga pH 3,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P*, tambahkan 600 ml *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah valerofenon, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,35 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPF1*, larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 12 mg per ml.

Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPF1*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda, larutan ini mengandung *Senyawa*

Sejenis C Ibuprofen BPF1 lebih kurang 0,012 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang 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 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: "waktu retensi relatif baku internal dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 1,4 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%." Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif valerofenon dan senyawa sejenis C ibuprofen lebih kurang 1,0 dan 1,2; resolusi, R, antara puncak valerofenon dan senyawa sejenis C ibuprofen tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan masing-masing puncak 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 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, "rekam kromatogram", ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, ibuprofen, C₁₃H₁₈O₂, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan monografi SUSPENS1 ORAL IBUPROFEN Ibuprofen Oral Suspension

Suspensi oral Ibuprofen mengandung Ibuprofen, C₁₃H₁₈O₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ibuprofen BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPF1*.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *n-heksana P-butil asetat P-asam asetat glisial P* (17:3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Ibuprofen BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 200 mg ibuprofen, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 10 ml *kloroform P* dan kocok selama 1 menit. Biarkan hingga lapisan memisah dan saring lapisan kloroform menggunakan penyaring yang mengandung lebih kurang 2 g *natrium sulfat anhidrat P*. Gunakan filtrat sebagai larutan uji. [Catatan *Sisa larutan ini digunakan untuk uji identifikasi B*].

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm yang telah diaktivasi dengan pemanasan pada suhu 105° selama 30 menit dan biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan dengan aliran udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Uapkan lebih kurang 20 tetes *Larutan uji* dan sisa dari *Larutan baku* pada *Identifikasi A*, hingga kering dengan aliran udara, tanpa pemanasan. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kaliun bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPF1*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,2*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah C₁₃H₁₈O₂ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan **Sistem kromatografi** Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah benzofenon, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,011 J mg per ml (J adalah jumlah ibuprofen dalam mg per ml yang tertera pada etiket). Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku internal*, campur dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Larutan uji Saring sejumlah larutan disolusi dan campur 10 ml filtrat dengan 10 ml *Larutan baku internal*. Saring campuran melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Prosedur Pipet 10 ml suspensi oral yang telah dikocok dengan baik, menggunakan siring yang

dihubungkan dengan pipa telah ditara dengan saksama dan timbang saksama. [Catatan Pipa siring ditempatkan pada daerah antara permukaan Media disolusi dan bagian atas dayung berputar]. Masukkan suspensi oral tersebut ke dalam Media disolusi. Timbang kembali siring dan tetapkan bobot, W_U , dalam g suspensi oral yang dimasukkan ke dalam Media disolusi. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung persentase ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, terlarut menggunakan rumus :

$$90.000 \left(\frac{C}{L} \right) \left(\frac{D}{W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Ibuprofen BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; L adalah jumlah ibuprofen yang tertera pada etiket dalam mg per ml, D adalah bobot jenis dalam g per ml suspensi oral yang ditetapkan seperti yang tertera pada Bobot jenis dalam Penetapan kadar; W_U adalah bobot suspensi oral dalam g yang ditambahkan dalam Media disolusi; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen terhadap baku internal dari Larutan uji dan Larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{18}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk Suspensi oral dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk Suspensi oral dikemas dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 3,6 dan 4,6.

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,25%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku persediaan dan Larutan uji persediaan Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis C Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPF1, larutkan dalam asetonitril P hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku Pipet 3 ml Larutan baku persediaan senyawa sejenis C ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml yang kedua, tambahkan 18 ml Pengencer dan encerkan dengan asetonitril P sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 μ m. Larutan ini

mengandung senyawa sejenis C ibuprofen lebih kurang 1,2 μ g per ml.

Larutan uji Pipet 20 ml Larutan uji persediaan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 μ m.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1,5 ml Larutan baku persediaan senyawa sejenis C dan 9 ml Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 μ m. Larutan ini mengandung senyawa sejenis C ibuprofen dan ibuprofen berturut-turut lebih kurang 0,03 mg per ml dan 0,4 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif senyawa sejenis C ibuprofen dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 1,3 dan 1,0; resolusi, R antara puncak ibuprofen dan puncak senyawa sejenis C ibuprofen tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan rekam 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 35 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung persentase senyawa sejenis C ibuprofen dalam suspensi oral, berdasarkan jumlah ibuprofen yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$\left(\frac{12.500C}{DL} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; D adalah volume suspensi oral dalam ml yang digunakan dalam pembuatan Larutan uji persediaan; L adalah jumlah ibuprofen dalam mg per ml suspensi oral yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C ibuprofen dari Larutan uji dan Larutan baku.

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

Larutan asam fosfat 0,01 M Encerkan 0,7 ml asam fosfat P dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran Larutan asam fosfat 0,01 M-asetonitril P (63:37), saring dan awaudarkan. Jika

perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan baku internal Timbang sejumlah benzofenon, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 3,2 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPF1*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku Pipet 20 ml *Larutan baku persediaan* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. *Larutan baku* ini mengandung lebih kurang 0,48 mg per ml *ibuprofen*.

Bobot jenis Timbang 50 ml suspensi oral yang telah dikocok dengan baik, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang telah ditara. Dari pengamatan bobot terhadap 50 ml suspensi oral, hitung bobot jenis dalam g per ml dari suspensi oral.

Larutan uji persediaan Timbang sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 60 mg *ibuprofen* dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 20 ml *Larutan uji persediaan* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. [Catatan *Sisa Larutan uji persediaan digunakan untuk uji senyawa sejenis C ibuprofen*].

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzofenon dan *ibuprofen* berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R* antara puncak benzofenon dan puncak *ibuprofen* tidak kurang dari 1,5; 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 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg per ml *ibuprofen*, $C_{13}H_{18}O_2$ dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$125C \left(\frac{D}{W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah bobot jenis dalam g per ml suspensi oral; *W_U* adalah bobot dalam g suspensi oral yang digunakan dalam *Larutan uji*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *ibuprofen* dan benzofenon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

TABLET IBUPROFEN Ibuprofen Tablets

Perubahan:

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,2*.

Alat tipe "2: 50 rpm.

Waktu: "60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Ibuprofen BPF1* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 221 nm. [Catatan *Bila tablet dinyatakan bersalut gelatin, penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$ yang terlarut menggunakan serapan ultra violet pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm, dikurangi dengan nilai serapan pada panjang gelombang 280 nm dan dibandingkan dengan larutan baku pada pengukuran yang sama*].

Toleransi Dalam waktu "60. menit harus larut tidak kurang dari "80% (Q) $C_{13}H_{18}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan:

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 5,0%; "kecuali pada etiket dinyatakan tablet bersalut gelatin.

Tambahan persyaratan:

"**Senyawa sejenis C ibuprofen** Tidak lebih dari 0,1% per tablet. Menggunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, hitung persentase senyawa sejenis C *ibuprofen*, $C_{12}H_{16}O$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$10.000C \left(\frac{A}{WI} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*; *A* adalah bobot rata-rata tablet dalam mg; *W* adalah bobot serbuk tablet dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; *I* adalah jumlah *ibuprofen* dalam mg per tablet yang diperoleh pada *Penetapan kadar*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak senyawa sejenis C *ibuprofen* terhadap respons puncak *valerofenon* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Perubahan:

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

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Ibuprofen*.

▪ *Larutan baku senyawa sejenis C Ibuprofen* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPF1*, larutkan ke dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1200 mg ibuprofen, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 100,0 ml *Larutan baku internal*, kocok selama 10 menit. ▪ [Catatan Jika dinyatakan tablet bersalut, masukkan sejumlah tablet yang setara tidak kurang dari 1200 mg ibuprofen ke dalam wadah, pipet sejumlah volume *Larutan baku internal* hingga kadar larutan uji lebih kurang 12 mg ibuprofen per ml dan lebih kurang 15 manik-manik kaca, dan kocok hingga tablet larut sempurna]. Sentrifus suspensi hingga diperoleh beningan. ■

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang 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 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ibuprofen dan valerofenon berturut-turut adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak ibuprofen dan puncak valerofenon tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif valerofenon dan senyawa sejenis C ibuprofen berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak valerofenon dan puncak senyawa sejenis C ibuprofen tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan 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 5 µl) *Larutan baku, Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam tiap tablet dengan rumus :

$$100C \left(\frac{A}{W} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

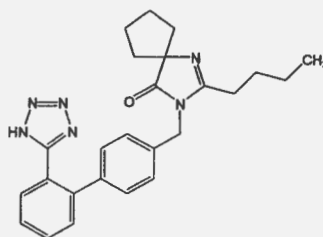
C adalah kadar *Ibuprofen BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *A* adalah bobot rata-rata tablet, dalam mg; *W* adalah bobot serbuk tablet yang digunakan dalam *Larutan uji*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah

perbandingan respons puncak ibuprofen dan baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; atau hitung jumlah dalam mg, ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{CV}{N} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

V adalah volume *Larutan baku internal* dalam ml, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan. ■

Tambahan monografi IRBESARTAN Irbesartan



2-Butil-3-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ilfenil)benzil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-on. [138402-11-6]
 $C_{25}H_{28}N_6O$ BM 428,53

Irbesartan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{25}H_{28}N_6O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol, dan dalam metilena klorida; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Irbesartan BPF1*, tidak boleh dikeringkan. *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPF1*, [Asam 1-pentanoilamino-siklopentanakarboxilat [2'-(1*H*-(1*H*-tetrasol-5-il)-bifenil-4-ilmetil)-amid] ($C_{25}H_{30}N_6O_2$ BM 446,54).

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Irbesartan BPF1*.

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

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

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

Azida Tidak lebih dari 10 bpj. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium hidroksida 0,1 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg natrium azida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 250 µl larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung natrium azida lebih kurang 0,312 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor konduktimetri dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L31. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: perbandingan "signal to noise" untuk puncak azida tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak azida.

Hitung jumlah dalam bpj, azida dalam zat dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{42,02}{65,01} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar natrium azida dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar irbesartan dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A irbesartan tidak lebih dari 0,2%; masing-masing cemaran selain senyawa sejenis A irbesartan tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 3,2 dan Fase gerak Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan kesesuaian sistem* dalam *Penetapan kadar*.

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi LI. Laju

alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam 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 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak senyawa sejenis A irbesartan.

Hitung persentase senyawa sejenis A irbesartan dalam zat dengan rumus:

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

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar irbesartan dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A irbesartan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

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

C_S adalah kadar *Irbesartan BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar irbesartan dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak cemaran *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak irbesartan *Larutan baku*.

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

Dapar fosfat pH 3,2 Encerkan lebih kurang 5,5 ml *asam fosfat P* dengan lebih kurang 950 ml air dalam labu tentukur 1000-ml dan atur pH hingga 3,2 dengan penambahan *trietilamina P* tetes demi tetes. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 3,2 - asetonitril P* (67:33), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPF1* dan *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom

4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti tertera dalam *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A irbesartan dan irbesartan berturut-turut adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak irbesartan dan puncak senyawa sejenis A irbesartan tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi *Larutan baku* rekam 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 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Hitung jumlah dalam mg, irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Irbesartan 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 dan simpan pada suhu di bawah 30°.

Tambahan monografi

TABLET IRBESARTAN

Irbesartan Tablets

Tablet Irbesartan mengandung Irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Irbesartan BPFi*, tidak boleh dikeringkan. *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFi*, [Asam 1-pentanoilamino-siklopentanakarboxilat [2'-(1H-(1H-tetrasol-5-il)-bifenil-4-ilmetil)-amid] ($C_{25}H_{30}N_6O_2$ BM 446,54).

Identifikasi

A. Masukkan 1 tablet ke dalam vial yang sesuai, tambahkan 10 ml *metanol P*, sonikasi selama 10 menit. Saring melalui penyaring membran serat kaca mikro dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil dan uapkan sampai kering menggunakan aliran *nitrogen P*. Campur lebih kurang 1 mg residu dengan 250 mg *kalium bromida P* hingga diperoleh campuran yang homogen. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Irbesartan BPFi*.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{25}H_{28}N_6O$ yang terlarut dengan mengukur serapan larutan disolusi yang telah disaring melalui penyaring akrilik kopolimer berpenyangga nilon dengan porositas 0,45 µm, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Irbesartan BPFi* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 244 nm.

Hitung persentase irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, terlarut dengan rumus:

$$\frac{A_U \times C_S \times 1000 \times 100}{A_S \times L}$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Irbesartan BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*, 1000 adalah volume *Media disolusi* dalam ml, 100 adalah faktor konversi menjadi persen, dan L adalah jumlah dalam mg irbesartan yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{25}H_{28}N_6O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A irbesartan tidak lebih dari 0,2%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

Prosedur Suntikkan lebih kurang 15 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak.

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

Dapar Encerkan lebih kurang 5,5 ml *asam fosfat P* dengan lebih kurang 950 ml air dalam labu tentukur 1000-ml, dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan

trietilamina P tetes demi tetes. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 5 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 15 mg irbesartan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 75 ml *metanol P*, sonikasi selama 15 menit sambil diaduk setiap 5 menit, kemudian tambahkan *metanol P* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran serat kaca mikro dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak irbesartan dan puncak senyawa sejenis *A* irbesartan tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan 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 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Irbesartan 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.

Tambahan monografi

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.

Baku pembanding *Irbesartan BPFi*, tidak boleh dikeringkan. *Hidroklorotiazida BPFi*, lakukan pengeringan pada 105° selama 1 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada tempat kering.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 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 yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) larutan disolusi yang telah disaring dan larutan baku *Irbesartan BPFi* dan *Hidroklorotiazida BPFi* dalam media yang sama. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, dan hidroklorotiazida, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) masing-masing $C_{25}H_{28}N_6O$ dan $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Larutan trietilamina Tambahkan 1 ml *trietilamina P* ke dalam 1000 ml air, campur, atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

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

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Hidroklorotiazida BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 25 mg *Irbesartan BPFi* yang telah ditimbang saksama [*J* adalah perbandingan bobot dalam mg antara irbesartan dan hidroklorotiazida yang tertera pada etiket]. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg hidroklorotiazida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 80 ml *Fase gerak*, aduk dengan pengaduk

magnetik selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan ini selama 10 menit, dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak hidroklorotiazida dan puncak irbesartan 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 masing-masing dalam mg irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$ dan hidroklorotiazida, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Irbesartan BPF1* atau *Hidroklorotiazida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak masing-masing analit dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ISOSORBID DINITRAT EN CER

Diluted Isosorbide Dinitrate

Perubahan:

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

Dapar asetat Larutkan 15,4 g amonium asetat *P* dalam air, tambahkan 11,5 ml asam asetat glasial *P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml dan campur. Larutan mempunyai pH lebih kurang 4,7.

Fase gerak Buat campuran air-*Dapar asetat-metanol P* (350:100:550). Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air hingga 1000 ml, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Masukkan sejumlah nitroglicerol encer ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* hingga 60% dari volume labu tentukur, sonikasi selama 5 menit, kocok 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda hingga diperoleh kadar nitroglicerol lebih kurang 3 mg per ml.

Biarkan mengendap, saring, masukkan filtrat dalam wadah kedap udara.

Larutan baku [*Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan*] Timbang saksama lebih kurang 125 mg *Isosorbid Dinitrat Encer BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 30 ml *Fase gerak*, kocok selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal* dan 4 ml larutan encer *Dapar asetat* (1 dalam 10). Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda (mengandung isosorbid dinitrat 0,25 mg per ml berdasarkan pada jumlah *Isosorbid dinitrat encer BPF1* yang ditimbang dan yang tertera pada etiket). Saring melalui penyaring berpori 0,45 µm.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji yang baru dibuat setara dengan 30 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Lanjutkan penetapan seperti yang tertera pada *Larutan baku*, mulai dari "tambahkan lebih kurang 30 ml *Fase gerak*".

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak isosorbid dinitrat dan nitroglicerol tidak kurang 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, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif isosorbid dinitrat dan nitroglicerol masing-masing adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0. Jika terdapat isosorbid dinitrat, waktu retensi relatif adalah 0,38.

Hitung jumlah dalam mg, Isosorbid Dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$125C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Isosorbid Dinitrat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak isosorbid dinitrat terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan monografi

TABLET ISOSORBID DINITRAT

Isosorbide Dinitrate Tablets

Tablet Isosorbid Dinitrat mengandung Isosorbid Dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid Dinitrat Encer BPF1*, campuran isosorbid dinitrat 25% dan *manitol P*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca, tambahkan 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250), kocok agar serbuk menjadi basah, tambahkan 15 ml *heksana P* dan kocok. Sentrifus campuran dan masukkan lapisan atas ke dalam gelas piala. Uapkan, keringkan residu dalam hampa udara di atas *kalsium klorida anhidrat P* pada suhu ruang selama 16 jam: spektrum serapan infra merah sejumlah residu dalam *kloroform P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti larutan residu dari *Isosorbid Dinitrat Encer BPF1* yang diperlakukan sama.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

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

Fase gerak Buat campuran *amonium sulfat 0,1 M-metanol P* (50:50), atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam sulfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap larutan baku, rekam respons puncak seperti yang tertera pada **Prosedur**: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) filtrat larutan disolusi jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan larutan baku *Isosorbid Dinitrat Encer BPF1* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_6H_8N_2O_8$, yang terlarut dengan membandingkan respons puncak filtrat larutan uji dan respons puncak larutan baku yang diketahui kadarnya.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_6H_8N_2O_8$, 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>*.

Dapar asetat, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti

yang tertera pada **Penetapan kadar** dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 12,5 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 30 ml *Fase gerak*, kocok segera, untuk mencegah terjadi gumpalan. Jika terjadi gumpalan, dispersikan dengan sonikasi atau aduk dengan batang pengaduk selama 30 menit. Tambahkan 8,0 ml *Larutan baku internal*, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 8 ml enceran *Dapar asetat* dalam air (1 dalam 10), encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring dengan penyaring penukar ion.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada **Penetapan kadar** dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*. Hitung jumlah dalam mg, isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

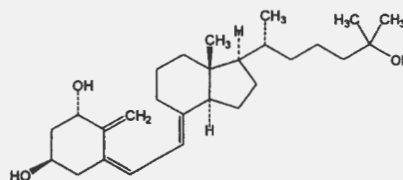
C adalah kadar *Isosorbid Dinitrat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak isosorbid dinitrat terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Tambahan monografi

KALSITRIOL

Calcitriol



(5Z,7E)-9,10-Sekokholesta-5,7,10(19)-trien-1 α ,3 β ,25-triol [32222-06-3]

$C_{27}H_{44}O_3$

Monohidrat

BM 416,64

BM 434,65

Kalsitriol berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air. Bentuk anhidrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{44}O_3$, dihitung terhadap zat bebas pelarut. Bentuk monohidrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{44}O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Catatan Perlakukan dengan hati-hati untuk menghindari terhirup partikel kalsitriol dan terpapar ke kulit].

Pemerian Hablur putih atau hampir putih, peka terhadap udara, panas dan cahaya.

Kelaurutan Mudah larut dalam etanol; larut dalam eter dan dalam minyak lemak; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding Kalsitriol BPF1, simpan dalam lemari pendingin, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti Kalsitriol BPF1.

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

Air <1031> Metode I Antara 3,5% dan 5,5%; untuk bentuk monohidrat.

Kemurnian kromatografi [Catatan Lakukan penetapan secepat mungkin untuk menghindari larutan terpapar cahaya dan udara].

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

Prosedur Suntikkan lebih kurang 50 µl Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak kalsitriol. Lakukan identifikasi terhadap cemaran seperti yang tertera pada Tabel 1, dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons masing-masing puncak selain puncak utama kalsitriol dan pre kalsitriol; dan *r_s* adalah jumlah semua respons puncak. Tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel. Abaikan puncak yang kurang dari 0,1%.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Triazolin hasil samping pre-kalsitriol	0,43	0,1
Trans-kalsitriol ¹⁾	0,96	0,25
1β-Kalsitriol ²⁾	1,15	0,1
Metilen kalsitriol ³⁾	1,5	0,25
Cemaran lain yang tak teridentifikasi	-	0,1
Jumlah semua cemaran	-	1,0

¹⁾ (5Z,7E)-9,10-sekokohelesta-5,7,10(19)-triena-1α,3β,25-triol

²⁾ (5Z,7E)-9,10-sekokohelesta-5,7,10(19)-triena-1β,3β,25-triol

³⁾ (5Z,7E)-1α,3β- dihidroksi-17-((R)-7-hidroksi-7-metiloktan-2-il)-9,10-sekoandrosta-5,7,10(19)-triena

Penetapan kadar [Catatan Lakukan penetapan secepat mungkin untuk menghindari larutan terpapar cahaya

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

Dapar tris Timbang 1 g tris (hidroksimetil) aminometana, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml dan larutkan dalam 900 ml air, atur pH hingga 7,0-7,5 dengan penambahan asam fosfat P. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-Dapar tris (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Kalsitriol BPF1 masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan larutkan dalam asetonitril P (tanpa pemanasan) menggunakan sejumlah volume hingga 55% dari volume akhir. Encerkan dengan Dapar tris hingga kadar kalsitriol 100 µg per ml. [Catatan Biarkan larutan mencapai suhu ruang sebelum diencerkan dengan Dapar tris sampai volume akhir].

Larutan kesesuaian sistem Panaskan 2 ml Larutan baku pada 80° selama 30 menit.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan larutkan dalam asetonitril P (tanpa pemanasan) menggunakan sejumlah volume hingga 55% dari volume akhir. Encerkan dengan Dapar tris hingga kadar kalsitriol 100 µg per ml. [Catatan Biarkan larutan mencapai suhu ruang sebelum diencerkan dengan Dapar tris sampai volume akhir].

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 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. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif pre-kalsitriol dan kalsitriol berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak pre-kalsitriol dan kalsitriol tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak kalsitriol dan pre-kalsitriol. Hitung persentase kalsitriol, C₂₇H₄₄O₃ dalam zat dengan rumus:

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

C_s adalah kadar Kalsitriol BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; *C_U* adalah kadar kalsitriol dalam µg per

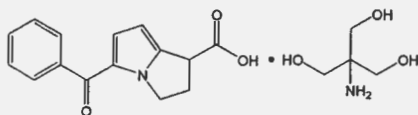
ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak kalsitriol dan pre-kalsitriol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan seperti petunjuk pada etiket.

Penandaan Mencantumkan monohidrat untuk bentuk monohidrat.

Tambahan monografi

KETOROLAK TROMETAMIN Ketorolac Tromethamine



(±)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirolizin-1-asam karboksilik, campur dengan 2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propandiol (1:1) [74103-07-4]
C₁₅H₁₃NO₃·C₄H₁₁NO₃ BM 376,40

Ketorolak Trometamin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% C₁₅H₁₃NO₃·C₄H₁₁NO₃ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol; sukar larut dalam etanol, dalam etanol mutlak dan dalam tetrahidrofur; praktis tidak larut dalam aseton, dalam diklorometan, dalam toluen, dalam etilasetat, dalam dioksan, dalam heksan, dalam butilalkohol dan dalam asetonitril.

Baku pembanding *Ketorolak Trometamin BPF1*, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketorolak Trometamin BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketorolak Trometamin BPF1*.

C. Uji trometamin Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran diklorometan *P*-aseton *P*-asam asetat glasial *P* (95:5:2).

Larutan baku Timbang sejumlah *Ketorolak Trometamin BPF1*, larutkan dalam campuran diklorometan *P*-metanol *P* (2:1) hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan uji Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 40 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng silika gel G. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *ninhidrin P* 30 mg per ml dalam *etanol P* yang dibuat segar dan panaskan lempeng pada suhu 150° selama lebih kurang 2 hingga 5 menit. Bercak kuning dengan batas merah muda sampai ungu *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 5,7 dan 6,7; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

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

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

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

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,1% untuk analog 1-keto ketorolak atau analog 1-hidroksi ketorolak; tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran lain; dan tidak lebih dari 1,0% untuk jumlah semua cemaran. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

Prosedur Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* seperti yang tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* selama tiga kali waktu retensi ketorolak dan ukur respons semua puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat, dengan rumus:

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

F adalah faktor respons masing-masing puncak cemaran relatif terhadap ketorolak; r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran; dan r_S adalah jumlah semua respons puncak cemaran dan puncak utama ketorolak; nilai *F* untuk analog 1-keto ketorolak, analog

1-hidroksi ketorolak, puncak cemaran dengan waktu retensi relatif 0,5 dan 0,66 terhadap ketorolak berturut-turut adalah 0,52; 0,67; 2,2 dan 0,91.

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

Dapar Larutkan 5,75 g amonium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-tetrahidrofur* P (70:30) aduk, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran air-tetrahidrofur P (70:30).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPF*I, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. [Catatan Lindungi larutan ini dari pengaruh cahaya].

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. [Catatan Lindungi larutan ini dari pengaruh cahaya].

Larutan resolusi Masukkan 100 ml air, 100 ml diklorometan P, 30 mg *Ketorolak Trometamin BPF*I dan 1 ml asam klorida P ke dalam corong pisah 250 ml. Tutup, kocok dan biarkan lapisan terpisah. Pindahkan lapisan bawah diklorometan ke dalam labu kaca borosilikat bersumbat, dan buang lapisan atas. Paparkan lapisan diklorometan pada sinar matahari langsung selama 10 sampai 15 menit. Pipet 1 ml ke dalam vial. Uapkan pada udara terbuka atau dengan aliran gas nitrogen P hingga kering. Tambahkan 1 ml *Pelarut* dan aduk hingga larut. [Catatan Larutan ini disimpan pada lemari pendingin dan dapat digunakan selama kromatogram yang diperoleh seperti yang tertera pada *Prosedur sesuai dengan kromatogram dari identifikasi puncak analog 1-keto ketorolak dan analog 1-hidroksi ketorolak, dan pengukuran resolusi antara analog 1-keto ketorolak dan ketorolak*]

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 313 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm dan pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif analog ketorolak 1-keto, analog ketorolak 1-hidroksi dan ketorolak berturut-turut adalah lebih kurang 0,63; 0,89 dan 1,0; dan resolusi, R, antara analog 1-keto ketorolak dan ketorolak tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 5500 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, ketorolak trometamin, C₁₅H₁₃NO₃.C₄H₁₁NO₃ dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

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

C adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPF*I 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 pada suhu antara 15° dan 30°.

Tambahan monografi

INJEKSI KETOROLAK TROMETAMIN Ketorolac Tromethamine Injection

Injeksi Ketorolak Trometamin adalah larutan steril Ketorolak Trometamin. Mengandung Ketorolak Trometamin, C₁₅H₁₃NO₃.C₄H₁₁NO₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Baku pembanding Endotoksin BPFI, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi] Rekonstitusi semua isi. gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. *Ketorolak Trometamin BPF*I, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi Buat campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* (1:1), dan lakukan kromatografi terhadap campuran tersebut seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Kromatogram memberikan dua puncak utama yang sesuai dengan puncak ketorolak dan baku internal.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,8 unit Endotoksin FI per mg ketorolak trometamin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas*.

pH <1071> Antara 6,9 dan 7,9.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injectiones*..

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-air-asam asetat glisial P* (55:44:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Resolusi dapat ditingkatkan dengan menambah jumlah air dalam *Fase gerak*.

Pelarut Buat campuran *metanol P-air* (1:1).

Larutan baku internal Buat larutan *naproksen P* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per ml. [Catatan Lindungi larutan ini dari pengaruh cahaya].

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. [Catatan Lindungi larutan dari pengaruh cahaya].

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 12 mg *ketorolak trometamin*, ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu ukur 50-ml kedua, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. [Catatan Lindungi kedua larutan ini dari pengaruh cahaya].

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang 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* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada **Prosedur**: waktu retensi relatif *ketorolak* dan *naproksen*, berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara *ketorolak* dan *naproksen* tidak kurang dari 5,4; efisiensi kolom dari puncak *ketorolak* tidak kurang dari 2700 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah, dalam mg *ketorolak trometamin*, $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku persediaan*; *V* adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan untuk menyiapkan *Larutan uji*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah

perbandingan respons puncak *ketorolak* terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu ruang, terlindung dari cahaya.

Tambahan monografi

TABLET KETOROLAK TROMETAMIN Ketorolac Tromethamine Tablets

Tablet *Ketorolak Trometamin* mengandung *Ketorolak Trometamin*, $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ketorolak Trometamin BPFi*, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi Buat campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* (1:1), dan lakukan kromatografi terhadap campuran tersebut seperti yang tertera pada **Penetapan kadar**. Kromatogram hanya memberikan dua puncak utama yang sesuai dengan puncak *ketorolak* dan baku internal.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 600 ml air .

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu diencerkan dengan **Media disolusi** dan serapan larutan baku *Ketorolak Trometamin BPFi* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 322 nm.

Toleransi: Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai untuk memperoleh kadar *ketorolak trometamin* setara dengan lebih kurang 0,1 mg per ml. Tambahkan sejumlah air lebih kurang 10% dari volume labu dan sonikasi hingga tablet hancur. Tambahkan sejumlah *metanol P* hingga lebih kurang 40% dari volume labu dan sonikasi lebih kurang 10 menit untuk melarutkan *ketorolak trometamin*. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus atau biarkan mengendap. Pipet 6 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 322 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko.

Hitung jumlah dalam mg, ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3$, $C_4H_{11}NO_3$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{CV}{120}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFi* dalam μg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml labu tentukur yang digunakan pada tahap awal ketika tablet melarut; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Fase gerak, Pelarut, Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Ketorolak Trometamin*.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, untuk memperoleh kadar setara dengan lebih kurang 0,2 mg ketorolak trometamin per ml. Tambahkan sejumlah air lebih kurang 10% dari volume labu dan sonikasi hingga tablet hancur. Tambahkan sejumlah *metanol P* hingga lebih kurang 40% dari volume labu dan sonikasi lebih kurang 10 menit untuk melarutkan ketorolak trometamin. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus atau biarkan mengendap. Pipet 5 ml beningan dan 5 ml *Larutan baku internal*, ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. [Catatan Lindungi larutan ini dari pengaruh cahaya].

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Ketorolak Trometamin*. Hitung jumlah dalam mg ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3$, $C_4H_{11}NO_3$ dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{CV}{10}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

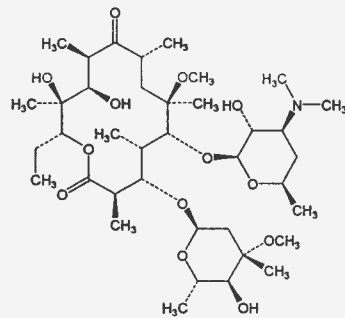
C adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku persediaan*; *V* adalah volume dalam ml labu tentukur yang digunakan pada tahap awal ketika tablet melarut; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ketorolak terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang, terlindung dari cahaya dan kelembaban yang berlebihan.

Tambahan monografi

KLARITROMISIN

Clarithromycin



6-O-Metil-6-O-metileritromisin [81103-11-9]

$C_{38}H_{69}NO_{13}$

BM 747,95

Klaritromisin mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol absolut, dalam metanol, dalam asetonitril dan dalam dapar fosfat pH 2 - 5; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Klaritromisin BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Klaritromisin untuk identifikasi BPFi*.

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

Rotasi jenis <1081> Antara -94° dan -102° , lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *metilen klorida P*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi 1 mg per 500 ml dalam campuran air-*metanol P* (19:1).

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj. Gunakan *Pelarut, Larutan uji, Larutan baku* dan *blangko* sebagai berikut:

Pelarut Larutan dioksan 85% dalam air.

Larutan uji Masukkan 1 g zat dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai

tanda. Pipet 12 ml larutan ini dan masukkan dalam tabung pembanding warna.

Blangko Campurkan 10 ml *Pelarut* dan 2 ml *Larutan uji* ke dalam tabung pembanding warna.

Larutan baku Lakukan pengenceran terhadap *Larutan baku timbal* (mengandung 100 bpj Pb) menggunakan *Pelarut* hingga kadar 1 bpj Pb. Tambahkan 10 ml larutan ini dan 2 ml *Larutan uji* ke dalam tabung pembanding warna.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0%; tidak lebih dari 4 cemaran yang lebih dari 0,4%; dan jumlah cemaran tidak lebih dari 3,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Timbang 4,76 g kalium fosfat monobasa P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 4,4 dengan penambahan larutan asam fosfat P (1 dalam 10) atau larutan kalium hidroksida 45%.

Larutan B asetonitril P.

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

Pengencer Buat campuran asetonitril P-air (50:50).

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 75 mg Klaritromisin BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 25 ml asetonitril P, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 5 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 3 Pipet 1 ml *Larutan baku 2* ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung 0,0075 mg per ml Klaritromisin BPF1.

Larutan baku 4 Timbang saksama lebih kurang 15 mg Klaritromisin untuk Identifikasi BPF1 masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam 5 ml asetonitril P, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 25 ml asetonitril P, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi LI. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-32	75-40	25-60	Gradien linier
32-34	40	60	Isokratik
34-36	40-75	60-25	Gradien linier
36-42	75	25	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 4*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif cemaran A, cemaran B, cemaran C, cemaran D, cemaran E, cemaran F, cemaran G, cemaran H, cemaran I, cemaran J, cemaran K, cemaran L, cemaran M, cemaran N, cemaran O, cemaran P dan klaritromisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,42; 0,79; 0,89; 0,96; 1,27; 1,33; 1,72; 1,82; 0,38; 0,63; 1,59; 0,74; 0,81; 1,15; 1,38; 1,35 dan 1,0; perbandingan puncak dan lembah (Hp/Hv) dari cemaran D dan klaritromisin tidak kurang dari 3,0; Hp adalah tinggi puncak cemaran D dari garis dasar dan Hv adalah tinggi diatas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak ini dari puncak klaritromisin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak utama klaritromisin tidak lebih dari 1,7.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Pengencer*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3*, *Larutan baku 4*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Hitung persentase dari masing-masing senyawa sejenis dalam zat dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C_s}{W} \right) \left(\frac{r_i F}{r_s} \right) P$$

C_s adalah kadar Klaritromisin BPF1 dalam mg per ml *Larutan baku 3*; W adalah bobot dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran pada kromatogram *Larutan uji*; F adalah faktor koreksi 1,0; kecuali untuk cemaran G dan H masing-masing 0,27 dan 0,15 yang dihitung dari waktu retensi relatif terhadap puncak klaritromisin lebih kurang 1,72 dan 1,82; r_s adalah respons puncak utama klaritromisin pada kromatogram *Larutan baku 3*; dan P adalah kemurnian Klaritromisin BPF1 yang digunakan untuk membuat *Larutan baku 1*.

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

Larutan A, *Larutan B*, *Pengencer*, *Larutan baku 4* dan *Larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis*.

Larutan baku Gunakan *Larutan baku 1* seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis*. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* 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 klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dalam zat dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C_S}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) P$$

C_S adalah kadar Klaritromisin BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; W adalah bobot dalam mg zat yang digunakan untuk membuat Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klaritromisin Larutan uji dan Larutan baku; dan P adalah kemurnian Klaritromisin BPF1.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan monografi

KLARITROMISIN UNTUK SUSPENSII ORAL Clarithromycin for Oral Suspension

Klaritromisin untuk Suspensi oral adalah campuran kering Klaritromisin, zat pendispersi, pengencer, pengawet dan perisa. Klaritromisin untuk Suspensi oral mengandung klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, 25 atau 50 mg per ml jika dikonstitusi seperti yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Klaritromisin BPF1, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPF1*, $C_{39}H_{71}NO_{13}$, BM 762,00 tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pendingin.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk serbuk dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk serbuk dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,4; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang dikonstitusi seperti yang tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

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

Fase gerak Buat campuran metanol P-kalium fosfat monobasa 0,067 M (600:400), atur pH hingga 3,5 dengan penambahan asam fosfat P, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih kecil dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klaritromisin BPF1, larutkan dalam metanol P, kocok dan jika perlu disonikasi hingga kadar lebih kurang 2100 μ g per ml, masukkan dalam perhitungan potensi Klaritromisin BPF1, dalam μ g per mg. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih kecil dan gunakan filtrat sebagai Larutan baku. Larutan mengandung klaritromisin lebih kurang 415 μ g per ml.

Larutan uji Konstitusi suspensi oral klaritromisin seperti yang tertera pada etiket. Pindahkan sejumlah volume suspensi terkonstitusi setara dengan lebih kurang 1 sampai 2 g klaritromisin, dengan bantuan 330 ml kalium fosfat dibasa 0,067 M ke dalam labu tentukur 1000-ml yang telah berisi lebih kurang 50 ml kalium fosfat dibasa 0,067 M. Kocok secara mekanik selama 30 menit, encerkan dengan metanol P sampai tanda. Sonikasi selama lebih kurang 30 menit dan biarkan dingin. Encerkan dengan metanol P sampai tanda. Aduk dengan pengaduk magnetik selama 60 menit. Biarkan mengendap, pipet sejumlah volume beningan setara lebih kurang 20 mg klaritromisin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi LI dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi LI. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: efisiensi kolom dari puncak klaritromisin tidak kurang dari 2100 lempeng teoritis jika dihitung dengan rumus:

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

faktor ikutan tidak kurang dari 1,0 dan tidak lebih dari 1,7; faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 2,5 dan tidak lebih dari 6; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah, dalam mg klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dalam tiap ml suspensi oral terkonstitusi dengan rumus :

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

C adalah kadar *Klaritromisin BPF1* dalam μg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml suspensi oral terkonstitusi yang digunakan dalam *Larutan uji*; *v* adalah volume dalam ml beningan yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan monografi

TABLET KLARITROMISIN Clarithromycin Tablets

Tablet Klaritromisin mengandung Klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Klaritromisin BPF1, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPF1*, $C_{39}H_{71}NO_{13}$, BM 762,00 tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pendingin.

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

Disolusi <1231>

Dapar natrium asetat 0,1 M Larutkan 13,61 g *natrium asetat trihidrat P* dalam air, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam asetat 0,1 M*.

Media disolusi: 900 ml *Dapar natrium asetat 0,1 M*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Gunakan filtrat larutan disolusi yang diencerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar klaritromisin lebih kurang 125 μg per ml, sebagai larutan uji.

Hitung jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dalam mg dengan rumus:

$$900(CD) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

D adalah faktor pengenceran yang digunakan untuk penyiapan *Larutan uji*, notasi yang lain seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam.

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 *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,067 M* (650:350), atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPF1*, larutkan dalam *metanol P*, kocok dan jika perlu sonikasi untuk proses melarutkan hingga kadar klaritromisin lebih kurang 625 μg per ml, masukkan dalam perhitungan potensi *Klaritromisin BPF1*, dalam μg per mg. Pipet 10 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil. Larutan ini mengandung klaritromisin lebih kurang 125 μg per ml.

Larutan resolusi Buat larutan *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPF1* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 625 μg per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan sejumlah tablet yang setara dengan lebih kurang 2000 mg klaritromisin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 350 ml *metanol P* dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan biarkan partikel yang tidak larut mengendap. Pipet 3 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring sebagian larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan

rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisin berturut-turut lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, R , antara klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditetapkan dari puncak klaritromisin tidak kurang dari 750 lempeng teoritis jika dihitung menggunakan rumus:

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

faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan 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 hingga 50 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$ dalam tiap tablet dengan rumus :

$$\left(\frac{50}{3} \right) \left(\frac{C}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; N adalah jumlah tablet yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan monografi

TABLET LEPAS LAMBAT KLARITROMISIN

Clarithromycin Extended-Release Tablets

Tablet lepas lambat Klaritromisin mengandung Klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan

tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klaritromisin BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFI*, $C_{39}H_{71}NO_{13}$, BM 762,00 tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat 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 dapar fosfat 0,3 M pH 6,0 yang dibuat dengan melarutkan 816,5 g kalium fosfat monobasa P dan 48 g natrium hidroksida P dalam lebih kurang 4000 ml air campur dan encerkan dengan air hingga 20.000 ml. Atur pH hingga $6,0 \pm 0,05$ dengan penambahan asam fosfat P atau natrium hidroksida 1 N.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30, 45, 60 dan 120 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI*, larutkan dalam asetonitril P, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh lima larutan yang diketahui kadar antara 60 hingga 600 μ g per ml.

Larutan uji Saring sebagian larutan disolusi melalui penyaring polietilen dengan porositas 35 μ m.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) lima *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Buat analisis regresi linier untuk memperoleh kurva baku, dengan menggunakan respons puncak setiap *Larutan baku* terhadap masing-masing kadar. Hitung jumlah klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut dalam setiap interval waktu tertentu, dengan menggunakan respons puncak *Larutan uji* dan regresi linier *Larutan baku*.

Toleransi Persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi *Tabel Penerimaan* sebagai berikut:

Tabel Penerimaan

Level	Waktu (menit)	Jumlah terlarut (batas masing-masing)	Jumlah terlarut (batas rata-rata)
L ₁	30	Tidak lebih dari 65%	—
	45	Antara 55% dan 85%	—
	60	Tidak kurang dari 75%	—
	120	Tidak kurang dari 85%	—
L ₂	30	Tidak lebih dari 75%	Tidak lebih dari 65%
	45	Antara 45% dan 95%	Antara 55% dan 85%
	60	Tidak kurang dari 65%	Tidak kurang dari 75%
	120	Tidak kurang dari 75%	Tidak kurang dari 85%
L ₃	30	Tidak lebih dari 2 tablet melepaskan lebih dari 75% dan tidak ada satupun tablet melepaskan lebih dari 85%	Tidak lebih dari 65%
	45	Tidak lebih dari 2 tablet melepaskan diluar rentang 45% hingga 95% dan tidak ada satupun tablet melepaskan diluar rentang 35% hingga 105%	Antara 55% dan 85%
	60	Tidak lebih dari 2 tablet melepaskan kurang dari 65% dan tidak ada satupun tablet melepaskan kurang dari 55%	Tidak kurang dari 75%
	120	Tidak lebih dari 2 tablet melepaskan kurang dari 75% dan tidak ada satupun tablet melepaskan kurang dari 65%	Tidak kurang dari 85%

Uji 2 Jika sediaan memenuhi uji ini maka pada etiket dicantumkan memenuhi syarat Uji Disolusi 2.

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat* 0,05 M pH 6,8 mengandung *natrium lauril sulfat* 0,5%. Awaudarkan dengan cara hampa udara atau sonikasi.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 2, 12 dan 24 jam

Lakukan penetapan jumlah C₃₈H₆₉NO₁₃ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat 0,067 M pH 2,5 Larutkan 9,2 g *natrium fosfat monobasa monohidrat P* dalam lebih kurang 800 ml air. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar fosfat* 0,067 M pH 2,5 (65:35), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 56 mg *Klaritromisin BPF1*, masukkan dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 ml *metanol P*, sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Sentrifus larutan disolusi pada 2500 rpm selama 10 menit.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2000; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung klaritromisin C₃₈H₆₉NO₁₃, yang terlarut dalam mg per ml dengan rumus:

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

C_s adalah kadar *Klaritromisin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase C₃₈H₆₉NO₁₃ terlarut menggunakan koreksi volume:

$$\frac{\{C_n \times [900 - V_U (n - 1)]\} + \left[\sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_U \right]}{L} \times 100$$

C_n adalah kadar klaritromisin dalam mg per ml *Larutan uji* pada setiap titik waktu; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; V_U adalah volume dalam ml larutan disolusi yang diambil pada setiap titik waktu; n adalah jumlah titik waktu [*Catatan Penjumlahan klaritromisin yang diambil pada titik-titik waktu sampling sebelumnya dapat dilakukan hanya jika n > 1*]; 100 adalah faktor konversi persentase; dan L adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg.

Toleransi Persentase jumlah klaritromisin C₃₈H₆₉NO₁₃ yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi *Tabel* sebagai berikut:

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	Tidak lebih dari 20%
12	Antara 45% dan 75%
24	Tidak kurang dari 80%

Uji 3 Jika sediaan memenuhi uji ini maka pada etiket dicantumkan memenuhi syarat Uji Disolusi 3.

Media disolusi: 1000 ml *dapar asetat* pH 4,75 dibuat dengan melarutkan 3,59 g *natrium asetat trihidrat P* dan

11,0 ml asam asetat 2 N dalam 1000 ml air, atur pH hingga 4,75 dengan penambahan asam asetat 2 N.

Alat tipe 1: 50 rpm; 10 mesh.

Waktu: 1, 2, 4, 8 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar fosfat 0,067 M Larutkan 9,12 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air.

Fase gerak Campuran metanol P-Dapar fosfat 0,067 M (65:35), atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam fosfat P. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Klaritromisin BPF1, larutkan dalam metanol P, kocok dan jika perlu sonikasi untuk melarutkan, hingga kadar lebih kurang 625 µg per ml, masukkan dalam perhitungan potensi Klaritromisin BPF1, dalam µg per mg.

Larutan baku Pipet 10 ml Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Larutan ini mengandung klaritromisin lebih kurang 125 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPF1, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 625 µg per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml Larutan baku persediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan uji Ambil 10 ml larutan disolusi. Pipet 3 ml masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Tambahkan 10 ml Media disolusi pada setiap labu disolusi.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, R, antara klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: efisiensi kolom ditetapkan dari puncak klaritromisin tidak kurang dari 750 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan 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 respons puncak utama.

Hitung klaritromisin $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut dalam mg per ml dengan rumus:

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

C_S adalah kadar Klaritromisin BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak Larutan uji dan Larutan baku. Hitung persentase, klaritromisin terlarut menggunakan koreksi volume pada titik waktu $n \geq 2$:

$$\frac{(C_n \times 900) + \left[\sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_U \right] \times 100}{L}$$

C_n adalah kadar klaritromisin dalam mg per ml Larutan uji pada titik waktu ke n ; 900 adalah volume Media disolusi dalam ml; V_U adalah volume larutan disolusi pada setiap titik waktu dalam ml; n adalah titik waktu (pada 2 jam, $n = 2$), penjumlahan kadar Larutan uji dari pertama hingga titik waktu ke $(n-1)$ (hanya berlaku untuk $n \geq 2$); 100 adalah faktor konversi persentase; L adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg.

Toleransi Persentase jumlah klaritromisin $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi Tabel sebagai berikut:

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	Tidak lebih dari 15%
2	Antara 10% dan 30%
4	Antara 35% dan 55%
8	Tidak kurang dari 80%
12	Tidak kurang dari 90%

Uji 4 Jika sediaan memenuhi uji ini maka pada etiket dicantumkan memenuhi syarat Uji Disolusi 4.

Media disolusi: 900 ml dapar fosfat pH 6,0 yang dibuat dengan melarutkan 68,0 g kalium fosfat monobasa P dan 1,8 g natrium hidroksida P dalam 10.000 ml air, atur pH hingga 6,0 ± 0,1 dengan penambahan natrium hidroksida encer LP atau asam fosfat P.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 2, 4, 8 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 4,5 ± 0,1 dengan penambahan natrium hidroksida encer LP atau asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran metanol P-Dapar (64:36), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Klaritromisin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan lebih kurang 30 ml *Media disolusi* dan sonikasi selama lebih kurang 10 menit hingga larut. Tambahkan 2 ml *metanol P* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan larutan disolusi yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 203 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung klaritromisin C₃₈H₆₉NO₁₃, yang terlarut dalam mg per ml dengan rumus:

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

C_s adalah kadar *Klaritromisin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase, klaritromisin terlarut pada setiap titik waktu dengan rumus:

$$\frac{C_n \times [900 - (n - 1) \times V_s] + (C_1 + C_2 + \dots + C_{n-1}) \times V_s \times 100}{L}$$

C_n adalah kadar klaritromisin dalam mg per ml *Larutan uji* pada setiap titik waktu; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; V_s adalah volume larutan disolusi yang diambil pada setiap titik waktu dalam ml; dan L adalah jumlah dalam mg yang tertera pada etiket.

Toleransi Persentase jumlah klaritromisin C₃₈H₆₉NO₁₃ yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi *Tabel* sebagai berikut:

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	Tidak lebih dari 25%
4	Antara 20% dan 40%
8	Antara 45% dan 75%
12	Tidak kurang dari 80%

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, Larutan resolusi, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Tablet Klaritromisin*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan sejumlah tablet yang setara dengan lebih kurang 2000 mg klaritromisin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan lebih kurang 350 ml *metanol P* dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, dan sonikasi selama 30 menit. Biarkan hingga suhu ruang dan biarkan selama tidak kurang dari 16 jam. Campur dan biarkan partikel yang tidak larut mengendap. Pipet 3 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring sebagian larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan gunakan filtrat.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Tablet Klaritromisin*.

Hitung jumlah dalam mg, klaritromisin, C₃₈H₆₉NO₁₃, tiap tablet lepas lambat dengan rumus:

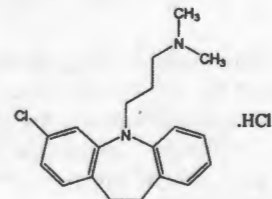
$$\left(\frac{50}{3} \right) \left(\frac{C}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klaritromisin BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; N adalah jumlah tablet yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, lindungi dari cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Jika digunakan lebih dari satu uji disolusi, pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika hanya menggunakan *Uji 1*.

Tambahan monografi
KLOMIPRAMIN HIDROKLORIDA
Clomipramine Hydrochloride



3-Kloro-5-[3-(dimetilamino)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenz [b,f]azepin monohidroklorida [17321-77-6]
C₁₉H₂₃ClN₂.HCl BM 351,31

Klomipramin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai agak kuning.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Klomipramin Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Bahan ini higroskopis simpan dalam wadah tertutup rapat. *Desipramin Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Imipramin Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam 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 *Klomipramin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (100 μ g per ml) dalam asam klorida 0,1 *N* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti *Klomipramin Hidroklorida BPFI*: daya serap pada panjang gelombang serapan maksimum, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, berbeda tidak lebih dari 1,0%.

pH <1031> Antara 3,5 dan 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar lebih kurang 100 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

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

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 100 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%, dengan mempertimbangkan hasil *Uji 1* dan *Uji 2*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Uji 1

Larutan natrium 1-heptansulfonat, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Masukkan 20 ml *Larutan natrium 1-heptansulfonat*, 2 ml *trietilamin P* dan 500 ml air ke dalam wadah yang sesuai. Atur pH hingga $3,2 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam fosfat P*. tambahkan air

hingga 625 ml. Pindahkan ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 5 μ l *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Uji 2

Larutan natrium 1-heptansulfonat, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Buat seperti yang tertera pada *Uji 1*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 μ l *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran, dengan rumus:

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

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

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

Larutan natrium 1-heptansulfonat Timbang saksama lebih kurang 5,5 g *natrium 1-heptansulfonat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 50 ml air dan encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda.

Fase gerak Masukkan 20 ml *Larutan natrium 1-heptansulfonat* dan 2 ml *trietilamin P* ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan larutan ini ke dalam wadah yang sesuai, atur pH hingga $3,2 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam fosfat P*. Pindahkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 7 mg *Desipramin Hidroklorida BPFI* dan 10 mg

Imipramin Hidroklorida BPFi, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomipramin Hidroklorida BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. 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 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif desipramin dan imipramin berturut-turut adalah lebih kurang 0,85 dan 1,0; resolusi, *R* antara puncak desipramin dan imipramin tidak kurang dari 0,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih 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.

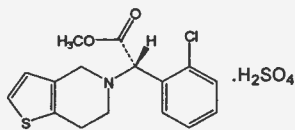
Hitung jumlah dalam mg, klomipramin hidroklorida, $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klomipramin Hidroklorida 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 baik.

Tambahan monografi
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]
 $C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$ BM 419,90

Klopidogrel Bisulfat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5%

$C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Klopidogrel Bisulfat BPFi*, *Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPFi*, [asam (+)-(S)-(o-klorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-asetat]; *Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFi*, [metil(±)-(o-klorofenil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-asetat, hidrogen sulfat]; *Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPFi*, [metil(-)-(R)-o-klorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-asetat, hidrogen sulfat].

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kaliun bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Klopidogrel 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%.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Senyawa sejenis A klopidogrel	0,2
Enansione pertama senyawa sejenis B klopidogrel	0,3
Senyawa sejenis C klopidogrel	1,0
Cemaran lain	0,1
Jumlah cemaran	1,5

[Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidogrel, kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekuivalensi 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 fosfat, *Fase gerak* dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidoqrel Bisulfat BPFi*, *Senyawa Sejenis A Klopidoqrel BPFi*, *Senyawa Sejenis B Klopidoqrel BPFi* dan *Senyawa Sejenis C Klopidoqrel BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 20 µg per ml, 40 µg per ml, 120 µg per ml dan 200 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Klopidoqrel Bisulfat BPFi*, *Senyawa Sejenis A Klopidoqrel BPFi*, *Senyawa Sejenis B Klopidoqrel BPFi* dan *Senyawa Sejenis C Klopidoqrel BPFi*, berturut-turut lebih kurang 0,5 µg per ml; 1 µg per ml; 3 µg per ml dan 5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dalam 5 ml *metanol P* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. 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* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A klopidoqrel, dua enansiomer senyawa sejenis B klopidoqrel, senyawa sejenis C klopidoqrel dan klopidoqrel berturut-turut adalah lebih kurang 0,5; 0,8; 1,2; 2,0; dan 1,0; resolusi, *R*, antara klopidoqrel dan enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidoqrel tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15% untuk masing-masing puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak.

Hitung persentase senyawa sejenis A klopidoqrel dan senyawa sejenis C klopidoqrel dalam zat dengan rumus:

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

C_A adalah kadar senyawa sejenis klopidoqrel yang sesuai dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klopidoqrel bisulfat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak senyawa sejenis klopidoqrel yang sesuai dalam *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak senyawa sejenis klopidoqrel yang sesuai dalam *Larutan baku*.

Hitung persentase enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidoqrel dalam zat dengan rumus:

$$100 \times 0,5 \left(\frac{C_B}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_B adalah kadar senyawa sejenis B klopidoqrel dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klopidoqrel bisulfat dalam mg per ml *Larutan uji*; 0,5 adalah koreksi untuk kandungan enansiomer pertama dalam senyawa sejenis B klopidoqrel; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidoqrel dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase cemaran lain selain senyawa sejenis A klopidoqrel, senyawa sejenis B klopidoqrel dan senyawa sejenis C klopidoqrel dalam zat dengan rumus:

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

C adalah kadar *Klopidoqrel Bisulfat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klopidoqrel bisulfat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak cemaran lain dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak klopidoqrel dalam *Larutan baku*. Abaikan puncak yang teramati dalam blangko.

Penetapan kadar [Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidoqrel, 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 fosfat Larutkan 1,36 g kalium fosfat monobasa *P* dalam lebih kurang 500 ml air dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (75:25), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidoqrel Bisulfat BPFi* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Klopidoqrel Bisulfat BPFi* dan *Senyawa Sejenis B Klopidoqrel BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 100 µg per ml dan 200 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. 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* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: Waktu retensi relatif dua enansiomer senyawa sejenis B klopidogrel dan klopidogrel berturut-turut adalah lebih kurang 0,8; 1,2 dan 1,0; resolusi, *R*, antara klopidogrel dan enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogrel tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*; rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang yang ditentukan 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 semua puncak.

Hitung jumlah dalam mg, klopidogrel bisulfat, C₁₆H₁₆ClNO₂S.H₂SO₄, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klopidogrel Bisulfat BPF1* 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 baik dan pada suhu ruang yang terkontrol.

Tambahan monografi

**TABLET KLOPIDOGREL
Clopidogrel Tablets**

Tablet Klopidogrel mengandung Klopidogrel Bisulfat, setara dengan Klopidogrel, C₁₆H₁₆ClNO₂S, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Klopidogrel Bisulfat BPF1. *Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPF1*, [asam (+)-(S)-(o-klorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-asetat]. *Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPF1*, [metil(±)-(o-klorofenil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-asetat, hidrogen sulfat]. *Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPF1*, [metil(-)-(R)-o-klorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-asetat, hidrogen sulfat].

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* pada panjang gelombang 250 nm sampai 300 nm menunjukkan maksimum pada 270 nm sesuai dengan *Klopidogrel Bisulfat BPF1* dalam *Larutan baku* yang diperoleh pada penetapan *Keseragaman sediaan*.

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

Disolusi <1231>

Dapar asam klorida pH 2,0 Pipet 50 ml *kalium klorida 0,2 N* dan 13 ml *asam klorida 0,2 N*, ke dalam labu tentukur 200-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Media disolusi: 1000 ml *Dapar asam klorida pH 2,0*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPF1*, larutkan dalam 20,0 ml *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi*, hingga kadar sesuai dengan larutan disolusi.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₆H₁₆ClNO₂S, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi dan jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*), C₁₆H₁₆ClNO₂S, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Sonikasi selama 5 menit dan dinginkan. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Saring sebagian larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil, buang 5 ml filtrat pertama. Hitung jumlah C₁₆H₁₆ClNO₂S, dalam tablet dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan larutan baku *Klopidogrel Bisulfat BPF1* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 270 nm.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Senyawa sejenis A klopidogrel	1,2
Senyawa sejenis C klopidogrel	1,5
Cemaran lain (tidak termasuk senyawa sejenis B)	0,2
Jumlah cemaran (tidak termasuk senyawa sejenis B)	2,5

[Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidogrel, kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekuivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket BPF1 untuk menghitung kadar dengan tepat].

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

Dapar fosfat dan Fase gerak Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klopidogrel bisulfat*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPF1* dan *Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 100 µg per ml dan 200 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPF1*, *Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPF1* dan *Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 40 µg per ml, 250 µg per ml dan 300 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung klopidogrel bisulfat, senyawa sejenis A klopidogrel dan senyawa sejenis C klopidogrel berturut-turut lebih kurang 1 µg per ml, 6 µg per ml dan 7,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 75 mg klopidogrel, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 5 ml *metanol P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Biarkan 10 menit dan kocok. Saring sebagian larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. 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* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dua enansiomer senyawa sejenis B klopidogrel dan klopidogrel berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,2; dan 1,0; resolusi, *R*, antara klopidogrel dan enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogrel lebih besar dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A klopidogrel, senyawa sejenis C klopidogrel dan klopidogrel berturut-turut lebih kurang 0,5; 2,0 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15% untuk masing-masing puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Hitung presentase senyawa sejenis A klopidogrel dan senyawa sejenis C klopidogrel dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$20 \left(\frac{321,82}{419,90} \right) \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

321,82 adalah bobot molekul klopidogrel; 419,90 adalah bobot molekul klopidogrel bisulfat; *C* adalah kadar senyawa sejenis klopidogrel yang sesuai, dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot klopidogrel dalam serbuk tablet yang digunakan dalam *Larutan uji* berdasarkan pada jumlah klopidogrel per tablet yang tertera pada etiket; *r_U* adalah respons puncak senyawa sejenis klopidogrel yang sesuai dalam *Larutan uji*; dan *r_S* adalah respons puncak senyawa sejenis klopidogrel yang sesuai dalam *Larutan baku*.

Hitung persentase cemar lain (tidak termasuk senyawa sejenis B klopidogrel) dalam serbuk tablet dengan rumus :

$$20 \left(\frac{321,82}{419,90} \right) \left(\frac{C_c}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

321,82 adalah bobot molekul klopidogrel; 419,90 adalah bobot molekul klopidogrel bisulfat; *C_c* adalah kadar klopidogrel bisulfat dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot klopidogrel dalam serbuk tablet yang digunakan dalam *Larutan uji* berdasarkan pada jumlah klopidogrel per tablet yang tertera pada etiket; *r_U* adalah respons puncak cemar lain dalam *Larutan uji*; *r_S* adalah respons puncak klopidogrel *Larutan baku*.

Penetapan kadar [*Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidogrel, kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket BPF1 untuk menghitung kadar dengan tepat*]. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klopidogrel bisulfat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPF1* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 75 mg klopidogrel, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *metanol P*. Sonikasi selama 5 menit dan aduk selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring sebagian larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil, buang 5 ml filtrat pertama, gunakan filtrat.

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, klopidogetrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{321,82}{419,90} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

321,82 adalah bobot molekul klopidogetrel; 419,90 adalah bobot molekul klopidogetrel bisulfat; C adalah kadar *Klopidogetrel Bisulfat 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 baik dan pada suhu ruang terkendali.

Tambahan monografi

KAPSUL KLORDIAZEPOKSID HIDROKLORIDA DAN KLIDINIUM BROMIDA

Chlordiazepokside Hydrochloride and Clidinium Bromide Capsules

Kapsul Klordiazepoksid Hidroklorida dan Klidinium Bromida, mengandung Klordiazepoksid Hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dan Klidinium Bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *2-Amino-5-Klorobenzofenon BPFi*, *Klordiazepoksid Hidroklorida BPFi*, lakukan pengeringan pada hampa udara di atas fosfor pentoksida P pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksid Hidroklorida BPFi*, [7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on 4-oksida] ($C_{15}H_{11}ClN_2O_2$ 286,72). *Klidinium Bromida BPFi*, keringkan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPFi*, [3-hidroksi-1-metilquinuklidinium bromida] ($C_8H_{16}BrNO$ 222,13) lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dan terlindung dari cahaya. *3-Quinuklidinil Benzilat BPFi*, ($C_{21}H_{23}N_2O_2$ 337,42) lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya.

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

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah klordiazepoksid hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dan klidinium bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 1,92 g *natrium 1-pentanasulfonat P* dalam 900 ml air. Atur pH hingga $3,8 \pm 0,1$ dengan penambahan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 1000), encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-tetrahidrofur* P -metanol P (75:18:6), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi $L1$. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap larutan baku. Rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara kedua komponen tidak kurang dari 5; waktu retensi relatif klidinium bromida dan klordiazepoksid hidroklorida berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μ l) larutan baku dan filtrat larutan disolusi ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah klordiazepoksid hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, dan klidinium bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$, yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Klordiazepoksid Hidroklorida BPFi* dan *Klidinium Bromida BPFi* yang diketahui kadarnya.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dan $C_{22}H_{26}BrNO_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis

A. *Senyawa sejenis A Klordiazepoksid dan 2-Amino-5-klorobenzofenon* Senyawa sejenis A klordiazepoksid tidak lebih dari 3%; dan 2-Amino-5-klorobenzofenon tidak lebih dari 0,1%. Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Kapsul klordiazepoksid*.

B. *3-Quinuklidinil Benzilat* Tidak lebih besar dari 0,03%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Metanol P.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 3 mg *3-Quinuklidinil Benzilat BPFi* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Letakkan sumbat wol kaca pada dasar tabung kromatografi gelas berukuran 2,5 cm x 35 \pm 5

cm, tambahkan 2 g tanah silika untuk kromatografi P yang telah digerus dengan 1 ml asam klorida 1 N, dan ketuk perlahan untuk memadatkan. Keluarkan isi sejumlah kapsul, setara dengan 15 mg klidinium bromida masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 3 ml asam klorida 1 N, aduk hingga larut. Tambahkan 4 g tanah silika untuk kromatografi P, aduk dengan spatula, dan masukkan campuran isi kapsul-tanah silika ke dalam kolom kromatografi. Cuci kering gelas piala dengan penambahan 0,5–1 g tanah silika untuk kromatografi P, masukkan ke dalam kolom. Ketuk perlahan untuk memadatkan, dan lapis bagian atas kolom dengan wol kaca. Tempatkan corong pisah 125 ml pada kran bagian bawah kolom, dan elusi kolom dengan 100 ml kloroform P yang sebelumnya didestilasi dengan asam sulfat 1 N dan diuapkan dengan air. Ekstraksi hasil elusi kloroform dengan 20 ml larutan asam askorbat (1 dalam 20) yang dibuat segar, pisahkan ekstrak. Ekstraksi kembali eluat dengan 15 ml larutan asam askorbat (1 dalam 20). Kumpulkan ekstrak dalam corong pisah, dan buang lapisan kloroform. Netralkan ekstrak asam dengan penambahan natrium bikarbonat P hingga larutan bereaksi basa terhadap kertas indikator. Ekstraksi larutan basa tersebut dua kali, tiap kali menggunakan 25 ml kloroform P, campurkan ekstrak kloroform, lewatkan melalui kertas saring ke dalam gelas piala 100 ml. Uapkan kloroform hingga kering dengan bantuan gas nitrogen P dan pindahkan residu ke dalam labu tentukur 1-ml, dengan bantuan metanol P. Encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah 100 µl Larutan uji dan 15 µl Larutan baku pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm, masukkan lempeng pada bejana kromatografi yang telah diuapkan dengan Fase gerak, biarkan Fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan Fase gerak menguap, semprot dengan kalium iodoplatinat LP, dan biarkan bercak mengembang selama 10 menit. Bercak pada kromatogram Larutan uji yang mempunyai harga R_f lebih kurang 0,3 tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak kromatogram Larutan baku.

C. Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida Tidak lebih dari 1%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti yang tertera pada Kromatografi <931> Lempeng kromatografi dan Penampak bercak Lakukan seperti yang tertera pada Senyawa sejenis dalam Klidinium bromida.

Fase gerak Buat campuran aseton P-metanol P-asam klorida P (70:20:5:5).

Larutan pengekstraksi Buat campuran etanol dehidrat P-sikloheksana P (1:1).

Larutan uji Keluarkan sejumlah isi kapsul setara dengan 25 mg klidinium bromida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca dan tambahkan 5 ml Larutan pengekstraksi. Panaskan tabung perlahan hingga suhu 50°, sambil dikocok, sentrifus, dan

pindahkan beningan ke dalam tabung ke dua. Ulangi penambahan Larutan pengekstraksi dua kali, panaskan, sentrifus dan lakukan enap tuang seperti sebelumnya, campurkan ketiga ekstrak dalam satu tabung. Panaskan perlahan, uapkan kumpulan ekstrak dengan bantuan aliran nitrogen P hingga kering. Larutkan residu dengan 0,5 ml metanol P.

Larutan baku 1 Larutkan lebih kurang 50 mg Klidinium Bromida BPF_I dalam 1 ml asam klorida metanol 0,1 N. [Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan.]

Larutan baku 2 Larutkan lebih kurang 50 mg Klidinium Bromida BPF_I dalam 1 ml asam klorida metanol 0,1 N, dan tambahkan 20 µl larutan 25 mg Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPF_I dalam 1 ml metanol P. [Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan.]

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl Larutan baku 1, Larutan baku 2, dan Larutan uji. Masukkan lempeng pada bejana kromatografi berisi Fase gerak yang tidak diuapkan, dan biarkan Fase gerak merambat hingga lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, semprot dengan Larutan penampak bercak. Bercak pada kromatogram Larutan uji yang mempunyai harga R_f lebih kurang 0,4 tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak kromatogram Larutan baku 2; dan Larutan baku 1 tidak menunjukkan bercak pada harga R_f yang sesuai dengan Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPF_I.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931> [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah].

Larutan natrium 1-pentanasulfonat Larutkan 1,92 g natrium 1-pentanasulfonat P dalam 900 ml air. Atur pH hingga 3,8 ± 0,1 dengan penambahan asam sulfat 1 N, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran Larutan natrium 1-pentanasulfonat-tetrahidrofur P-metanol P (70:24:6). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Pelarut Buat campuran air-metanol P (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klordiazepoksid Hidroklorida BPF_I dan Klidinium Bromida BPF_I, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Pelarut hingga kadar klordiazepoksid hidroklorida dan klidinium bromida berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml dan 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 5 mg klordiazepoksid hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml.

Tambahkan lebih kurang 25 ml *Pelarut*, sonikasi selama 5 menit dan kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, dan saring, buang 20 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 8 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara klidinium bromida dan klordiazepoksid hidroklorida tidak kurang dari 5,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif klidinium bromida dan klordiazepoksid hidroklorida berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg klordiazepoksid hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Klordiazepoksid Hidroklorida* BPFi dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung jumlah dalam mg, klidinium bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus yang sama seperti yang digunakan pada perhitungan jumlah klordiazepoksid hidroklorida.

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

Tambahan monografi TABLET KOLKHISIN Colchicine Tablets

Tablet Kolkhisin mengandung kolkhisin, $C_{22}H_{25}NO_6$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kolkhisin BPFi*, tidak boleh dikeringkan. Untuk penetapan kadar, tetapkan kadar air secara titrimetri dan lakukan koreksi terhadap kandungan pelarut yang tertera pada etiket pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat dingin dan kering.

Identifikasi Timbang dan serbukkan sejumlah tablet, setara dengan lebih kurang 20 mg kolkhisin, gerus

dengan 20 ml air, biarkan mengendap dan saring bening ke dalam corong pisah. Ekstraksi dengan 30 ml *kloroform P*. Uapkan ekstrak menggunakan panas sedang sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kolkhisin BPFi*.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel* [Catatan Lakukan pengujian dengan segera, di bawah cahaya lemah, dan gunakan alat kaca aktinik rendah].

Media disolusi: 500 ml air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{25}NO_6$ yang terlarut dengan cara seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{25}NO_6$, 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>. [Catatan Lakukan semua pengenceran menggunakan alat kaca aktinik rendah].

Fase gerak, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Kolkhisin*.

Larutan uji [Catatan Lakukan segera sebelum digunakan] Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 0,6 mg kolkhisin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml campuran *metanol P*-air (1:1), dan kocok secara mekanik selama 15 menit, bilas dinding labu tentukur selama lebih kurang 8 menit, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kolkhisin*, dan ukur respons puncak kolkhisin.

Hitung jumlah dalam mg, kolkhisin, $C_{22}H_{25}NO_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,1C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kolkhisin BPFi* dalam µg 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.

LEVODOPA

Levodopa

Perubahan:

Levodopa mengandung tidak kurang dari "98,0%_m dan tidak lebih dari "102,0%_m C₉H₁₁NO₄ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Perubahan:

Baku pembanding Levodopa BPFI, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. "Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya pada tempat yang kering dan hindarkan dari panas berlebih. *L-Tirosin BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *3-Metoksitirosin BPFI*, gunakan tanpa pengeringan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin dan kering.

Perubahan:

Identifikasi

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

Perubahan:

Senyawa sejenis "Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut :

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif (F)	Batas (%)
Senyawa sejenis A Levodopa	0,9	2,4	0,1
Levodopa	1,0	-	-
L-Tirosin	1,3	2,7	0,1
3-Metoksitirosin	1,6	1,2	0,5
1-Veratrilisin	2,7	1,3	0,1
Cemaran tunggal tidak diketahui	-	1,0	0,1
Jumlah semua cemaran	-	-	1,1

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Lindungi semua larutan dari cahaya dan pertahankan suhu pada 10° sampai disuntikkan pada kromatograf].

Pengencer, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi*, lakukan seperti yang 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 dengan rumus:

$$1000F \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti yang tertera pada *Tabel*; *C* adalah kadar *Levodopa BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak levodopa dalam *Larutan baku*.

Perubahan:

Penetapan kadar "Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Lindungi semua larutan dari cahaya dan pertahankan suhu pada 10° sampai disuntikkan pada kromatograf].

Pengencer Buat campuran asam trifloroasetat P-air (1:1000).

Fase gerak Buat campuran *Pengencer-tetrahidrofur* P (97:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Levodopa BPFI*, *3-Metoksitirosin BPFI* dan *L-Tirosin BPFI*. Larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levodopa BPFI*, larutkan dalam *Pengencer*. Encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap 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 Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. 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 respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif levodopa, *L-tirosin*, *3-metoksitirosin* 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 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, ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, levonorgestrel dan etinil estradiol, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Levonorgestrel BPF1 dan Etinil Estradiol dalam Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Tambahan monografi
TABLET LEVONORGESTREL DAN ETINIL ESTRADIOL
Levonorgestrel and Etinil 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.

Baku pembanding Etinil Estradiol BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. **Norgestrel BPF1**, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

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 jumlah serbuk tablet setara dengan 4 mg levonorgestrel. Tambahkan 250 ml campuran *isooktana P* dan *kloroform P* (3:1). Sonikasi selama 3 menit, kemudian kocok secara mekanik selama 30 menit. Saring dan dapatkan filtrat hampa udara. Larutkan residu dalam 3 ml *kloroform P* dan masukkan ke dalam botol pisah 60-ml yang berisi 18 ml *isooktana P*, bilas dengan 3 ml *kloroform P* dan masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 1 N*, kocok kuat, dan buang lapisan air di bagian atas. 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 sampai kering. Larutkan residu dalam 1 ml *toluen P* panas dan masukkan ke dalam vial dengan menggunakan pipet. Pekatkan larutan hingga lebih kurang 0,1 ml dengan nitrogen *P* sambil pindahkan ke bagian hablur. Simpan vial

yang mengandung 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 mengandung hablur dalam desikator hampa udara pada 60° selama 4 jam. Lakukan penetapan suhu lebur terhadap hablur tersebut seperti yang tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur <1021> Metode 1*: suhu lebur tidak kurang dari 220° .

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml *polisorbata 80* (5 µg per g) dalam air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur: 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 yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang 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 *Norgestrel BPF1* dan *Etinil Estradiol BPF1*, 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 larutan disolusi dari masing-masing bejana dan saring melalui penyaring polifiniliden, buang 10 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. 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* dan rekam respons puncak seperti yang 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:

$$(0,5C) \left(\frac{100}{K} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Norgestrel BPF1 atau Etilin Estradiol BPF1 dalam µg per ml Larutan baku; *K* adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg C₂₁H₂₈O₂ atau C₂₀H₂₄O₂ per tablet; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Toleransi

Untuk tablet tidak bersalut Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₂₁H₂₈O₂ dan tidak kurang dari 75% (Q) C₂₀H₂₄O₂ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet bersalut Dalam waktu 60 menit harus larut masing-masing tidak kurang dari 60% (Q) C₂₁H₂₈O₂ dan C₂₀H₂₄O₂ 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 yang tertera pada Penetapan kadar.

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

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-metanol P-air (350:150:450). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah Norgestrel BPF1 larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah Etilin Estradiol BPF1 larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku Pipet 15 ml Larutan baku 1 dan 3 ml Larutan baku 2 ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Larutan ini mengandung norgestrel dan etilin estradiol berturut-turut lebih kurang 15 µg per ml dan 3 µg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 3 mg levonorgestrel, 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 Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm, dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5-7 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 2,5; waktu retensi relatif etilin estradiol dan norgestrel 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 µl) Larutan baku dan Larutan uji

ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg levonorgestrel, C₂₁H₂₈O₂ dan etilin estradiol, C₂₀H₂₄O₂ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

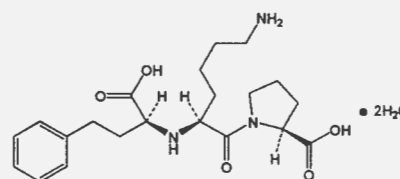
C adalah kadar Norgestrel BPF1 atau Etilin Estradiol BPF1 dalam µg per ml Larutan baku; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Tambahan monografi

LISINOPRIL

Lisinopril



(*S*)-1-[*N*²-[(*S*)-1-karboksi-3-fenilpropil]-*L*-lisil]-*L*-prolin dihidrat [83915-83-7]

C₂₁H₃₁N₃O₅ · 2H₂O

BM 441,52

Lisinopril mengandung, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₁H₃₁N₃O₅ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam etanol, dalam aseton, dalam asetonitril, dan dalam kloroform.

Baku pembandingan Lisinopril BPF1.

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 Lisinopril BPF1.

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

Rotasi jenis <1081> Antara -115,3° dan -122,5° (λ 405 nm); lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per ml dalam Zink asetat 0,25 M.

Zink asetat 0,25 M Campur 600 ml air dengan 150 ml asam asetat glasial P dan 54,9 g zink asetat P, aduk

sampai zink asetat P larut. Selama diaduk, tambahkan 150 ml amonium hidroksida P, dinginkan sampai suhu ruang dan atur pH hingga 6,4 dengan penambahan amonium hidroksida P. Masukkan larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Air <1071> Metode I Antara 8,0% dan 9,5%.

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

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

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

Larutan fosfat Timbang 2,76 g natrium fosfat monobasa P dan masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dengan lebih kurang 900 ml air dan atur pH hingga 5,0 dengan penambahan natrium hidroksida I N. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Larutan fosfat-asetonitril* P (96:4) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lisinopril BPFi*, larutkan dalam air, encerkan dengan air secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7 dan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 50° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 180 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 1,7 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 jumlah dalam mg, lisinopril, C₂₁H₃₁N₃O₅ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Lisinopril BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*, dihitung terhadap zat anhidrat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Tambahan monografi

TABLET LISINOPRIL

Lisinopril Tablets

Tablet Lisinopril mengandung Lisinopril, C₂₁H₃₁N₃O₅, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lisinopril BPFi*, merupakan bentuk dihidrat lisinopril, tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan untuk penetapan kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1N

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah C₁₃H₂₁NO₅ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur* dalam *Sediaan Lepas Segera*, *Alat Tipe 1* dan *Tipe 2* pada *Uji Disolusi* <1231>. Gabungkan sejumlah volume sama filtrat larutan uji dari 6 atau 12 labu disolusi dan gunakan gabungan sampel sebagai larutan uji. Suntikkan sejumlah volume larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah C₂₁H₃₁N₃O₅ yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Lisinopril BPFi* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₂₁H₃₁N₃O₅, dari jumlah yang tertera pada etiket: persyaratan dipenuhi jika jumlah zat aktif yang terlarut dari gabungan sampel sesuai dengan *Tabel Penerimaan Gabungan Sampel*. Teruskan pengujian hingga tahap S₃ kecuali hasil memenuhi pada tahap S₁ atau S₂. Q adalah jumlah zat aktif terlarut, dinyatakan sebagai persentase dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel Penerimaan Gabungan Sampel

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
S ₁	6	Rata-rata jumlah terlarut tidak kurang dari Q+10%.
S ₂	6	Rata-rata jumlah terlarut (S ₁ +S ₂) sama atau lebih besar dari Q+5%.
S ₃	12	Rata-rata jumlah terlarut (S ₁ +S ₂ +S ₃) sama atau lebih besar dari Q

Prosedur untuk unit sampel Lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur* dalam *Sediaan Lepas Segera, Alat Tipe 1 dan Tipe 2* pada *Uji Disolusi* <1231>. Suntikkan sejumlah volume filtrat larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah C₂₁H₃₁N₃O₅ yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Lisinopril BPFi* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₂₁H₃₁N₃O₅, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

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

Pengencer Larutkan 2,72 g kalium fosfat monobasa P dalam 800 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam fosfat P dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lisinopril BPFi*, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, berdasarkan jumlah dalam mg lisinopril per tablet yang tertera pada etiket, hingga kadar lisinopril setara dengan lebih kurang 0,2 mg per ml. Tambahkan *Pengencer* lebih kurang 50% dari volume labu, sonikasi selama 5 menit dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan saring.

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, lisinopril, C₂₁H₃₁N₃O₅ dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

T adalah jumlah dalam mg lisinopril per tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Lisinopril BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; *D* adalah kadar lisinopril dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah lisinopril per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *r_U* dan

r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Tidak lebih 2,0%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan fosfat, Fase gerak, Pengencer dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Gunakan *Larutan baku* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti yang 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 respons puncak lisinopril dari *Larutan baku* dan semua puncak selain puncak lisinopril dari *Larutan uji*.

Hitung persentase senyawa sejenis dalam setiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{V}{10}\right)\left(\frac{C}{L}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

V adalah volume dalam ml *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Lisinopril BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; *L* adalah jumlah dalam mg lisinopril per tablet yang diperoleh dari *Penetapan kadar*; *r_U* adalah jumlah semua respons puncak selain lisinopril dari *Larutan uji* dan *r_S* adalah respons puncak lisinopril dari *Larutan baku*.

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

Larutan fosfat Timbang 4,1 g kalium fosfat monobasa P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dengan 900 ml air dan atur pH hingga 2,0 dengan penambahan asam fosfat P. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Larutkan 1 g natrium 1- heksanasulfonat P dalam 820 ml *Larutan fosfat*. Tambahkan 180 ml asetonitril P, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-metanol P (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lisinopril BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, agar diperoleh kadar setara dengan lebih kurang 0,2 mg lisinopril per ml. Tambahkan *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja

tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi L7. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 700 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak lisinopril tidak lebih dari 2,0; faktor kapasitas, k' , dari puncak analit lebih besar dari 1,5; 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 respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, lisinopril, $C_{21}H_{31}N_3O_5$ dalam masing-masing tablet yang digunakan dengan rumus :

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

C adalah kadar *Lisinopril BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; L adalah jumlah dalam mg lisinopril per tablet yang tertera pada etiket; D adalah kadar lisinopril dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah lisinopril per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan monografi

KAPSUL LOPERAMIDA HIDROKLORIDA Loperamide Hydrochloride Capsules

Kapsul Loperamida Hidroklorida mengandung Loperamida Hidroklorida, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Loperamida Hidroklorida BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran kloroform *P*-metanol *P*-asam formiat *P* (85:10:5).

Penampak bercak Gunakan uap iodum.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 10 mg loperamida hidroklorida ke

dalam vial 37 ml tertutup, tambahkan 10 ml metanol *P*, kocok selama 5 menit dan saring.

Prosedur Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281> menggunakan volume penotolan 10 µl *Larutan uji* dan 1 µl *Larutan baku*.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml *Dapar asetat pH 4,7* yang dibuat dengan mencampur 200 ml asam asetat 1 *N* dengan 600 ml air, atur pH hingga $4,70 \pm 0,05$ dengan penambahan natrium hidroksida 1 *N*, dan encerkan dengan air hingga 1000 ml dan campur.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 50 µl filtrat larutan disolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Loperamida Hidroklorida BPF1* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, 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 Masukkan 500 ml asetonitril *P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Tambahkan 20 tetes asam fosfat *P*, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam campuran asetonitril *P*-asam klorida 0,5 *N* (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan campuran asetonitril *P*-air (1:1) sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 20 mg loperamida hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 35 ml asam klorida 0,5 *N*, sonikasi selama 15 menit, tambahkan 35

ml *asetonitril P* dan sonikasi lagi selama 15 menit. Encerkan dengan campuran *asetonitril P-asam klorida 0,5 N (1:1)* sampai tanda, campur dan saring. Pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan campuran *asetonitril P-air (1:1)* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom, *N*, dari puncak analit tidak kurang dari 1900 lempeng teoritis; faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3,5 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 jumlah dalam mg, loperamida hidroklorida, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Loperamida Hidroklorida BPF1* 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.

Tambahan monografi

TABLET LOPERAMIDA HIDROKLORIDA Loperamide Hydrochloride Tablets

Tablet Loperamida Hidroklorida mengandung Loperamida Hidroklorida, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Loperamida Hidroklorida BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 10 mg serbuk tablet yang telah digerus halus ke dalam tabung reaksi, tambahkan 20 ml *Isopropanol P* kemudian kocok secara mekanis selama 1 menit. Biarkan sampai terjadi pemisahan. Pipet 9 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Larutan yang diperoleh memenuhi syarat uji *Identifikasi B* seperti yang tertera pada *Loperamida Hidroklorida*.

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

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

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

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) larutan disolusi yang telah disaring, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Loperamida Hidroklorida BPF1* yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, 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>*.

Dapar Masukkan 3 g *trietilamin hidroklorida P* dan 1 ml *asam fosfat P* ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 550 ml air.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Encerkan larutan ini secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 5 ml larutan *asam fosfat P 5 %* dan 25 ml *metanol P*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 16 mg loperamida hidroklorida dan masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml. Tambahkan 40 ml larutan *asam fosfat P 5 %* dan 200 ml *metanol P*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 4 mm x 8 cm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang 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 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

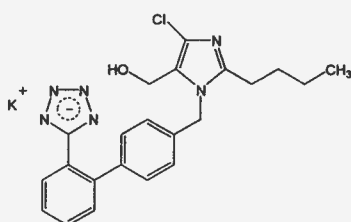
Hitung jumlah dalam mg, loperamida hidroklorida, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Loperamida Hidroklorida BPF1* 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 baik, tidak tembus cahaya.

Tambahan monografi LOSARTAN KALIUM Losartan Potassium



2-Butil-4-kloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)benzil]imidazol-5-metanol, garam monokalium [124750-99-8]
 $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ BM 461,00

Losartan Kalium mengandung $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% dihitung terhadap zat anhidrat, bebas pelarut.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam isopropil alkohol; sukar larut dalam asetonitril.

Baku pembanding *Losartan Kalium BPF1*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Losartan Kalium BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 μ g per ml dalam *metanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Losartan Kalium BPF1*.

C. Menunjukkan reaksi *Kalium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

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

Sikloheksana dan isopropil alkohol Sikloheksana tidak lebih dari 0,1%; dan isopropil alkohol tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas*, seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah volume sikloheksana dan isopropil alkohol, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml yang berisi 5 ml *dimetilformamida P*, larutkan dengan menggunakan vorteks dan encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 0,53 mm x 30 m berisi bahan pengisi *G27* dengan tebal lapisan 1,5 μ m. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 6 ml per menit. Kromatograf diatur sebagai berikut: pertahankan suhu kolom pada 50° selama 5 menit kemudian tingkatkan dengan kecepatan 30° per menit hingga 200° dan pertahankan selama 5 menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 220°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sikloheksana dan puncak isopropil alkohol tidak kurang dari 4,0; waktu retensi isopropil alkohol dan sikloheksana berturut-turut lebih kurang 2 menit dan 4 menit; dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 8,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 1 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung persentase sikloheksana dan isopropil alkohol dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{l} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar sikloheksana atau isopropil alkohol dalam mg per ml *Larutan baku*; *l* adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sikloheksana atau isopropil alkohol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Asam fosfat 0,1%.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFi* dan trifenilmetanol, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,3 mg per ml dan 2 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	<i>Larutan A</i> (%)	<i>Larutan B</i> (%)	Eluasi
0	75	25	Kesetimbangan
0-25	75→10	25→90	Gradien linier
25-35	10	90	Isokratik
35-45	10→75	90→25	Gradien linier
45-50	75	25	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif losartan dan trifenilmetanol berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,9; faktor ikutan puncak losartan tidak lebih dari 1,6. [Catatan Waktu retensi trifenilmetanol lebih kurang 20 menit].

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah semua respons puncak.

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

Larutan A dan *Larutan B* Lakukan seperti yang tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P*, hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5600 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%.

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, *Losartan Kalium*, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Losartan Kalium 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 baik, pada suhu ruang terkendali.

Tambahan monografi 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.

Baku pembanding *Losartan Kalium BPFi*.

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, awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFi*, larutkan dan encerkan 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 Saring sejumlah larutan disolusi melalui penyaring yang sesuai dengan porositas $0,45 \mu\text{m}$.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClKN}_6\text{O}$ 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 Losartan Kalium, $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClKN}_6\text{O}$ yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{A_U}{A_S} \right) \left(\frac{C_S}{L} \right) 100$$

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 yang tertera pada etiket; 900 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; 100 adalah faktor konversi ke persen.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClKN}_6\text{O}$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

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

Dapar Larutkan $2,72 \text{ g}$ kalium fosfat monobasa P dalam air, encerkan dengan air hingga 2000 ml . Atur pH hingga $2,5$ dengan penambahan asam fosfat P dan saring.

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

Pengencer Larutkan $17,42 \text{ g}$ kalium fosfat dibasa P dalam 900 ml air. Atur pH hingga $8,0$ dengan penambahan asam fosfat P . Encerkan dengan air hingga 1000 ml . Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml , encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFi*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang $0,05 \text{ mg per ml}$.

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 $0,05 \text{ mg per ml}$. Saring dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom $4,6 \text{ mm} \times 25 \text{ cm}$ berisi bahan pengisi $L7$ dengan ukuran partikel $10 \mu\text{m}$; laju alir lebih kurang $1,4 \text{ ml per menit}$. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam respons puncak seperti yang 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 $20 \mu\text{l}$) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama.

Hitung persentase, Losartan Kalium $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClKN}_6\text{O}$ dalam tablet dengan rumus:

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

C_S adalah kadar *Losartan Kalium BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar Losartan Kalium dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Senyawa	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Losartan	1,0	-
1- <i>H</i> -Dimer ¹	2,4	0,5
2- <i>H</i> -Dimer ²	2,9	0,5
Jumlah cemaran ³	-	1,0

¹ Garam kalium 5-[4'-{(2-Butil-5-[(5-{4'-[(2-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1*H*-imidazol-1-il)metil]bifenil-2-il)-1*H*-tetrazol-1-il)metil]-4-kloro-1*H*-imidazol-1-il)metil]bifenil-2-il]tetrazol.

² Garam kalium 5-[4'-{(2-Butil-5-[(5-{4'-[(2-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1*H*-imidazol-1-il)metil]bifenil-2-il)-2*H*-tetrazol-2-il)metil]-4-kloro-1*H*-imidazol-1-il)metil]bifenil-2-il]tetrazol.

³ Jumlah semua cemaran termasuk semua cemaran spesifik dan semua cemaran tidak spesifik yang setara atau lebih besar dari $0,1\%$.

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Gunakan *Larutan baku* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* dalam *Larutan A* hingga kadar $0,0025 \text{ mg per ml}$.

Larutan batas kuantisasi Encerkan sejumlah volume Larutan baku dengan Larutan A (1 dalam 10).

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Lakukan seperti yang tertera pada Sistem kromatografi dalam Penetapan kadar. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap Larutan batas kuantisasi rekam respons puncak seperti yang 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%.

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. Identifikasi puncak menggunakan waktu retensi relatif seperti yang tertera pada Tabel.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

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

C_S adalah kadar Losartan Kalium BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar Losartan Kalium dalam mg per ml Larutan uji; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam Larutan uji dan r_S adalah respons puncak losartan dalam Larutan baku.

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

Dapar pH 7,0 Larutkan 2,5 g kalium fosfat monobasa P dan 3,0 g natrium fosfat dibasa P dalam air, encerkan hingga 2000 ml. pH larutan ini mendekati 7,0. Saring melalui membran dengan porositas 0,45 µm dan awaudarakan.

Larutan A Buat campuran Dapar pH 7,0-asetonitril P (17:3).

Larutan B Asetonitril P.

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

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama 12 mg Losartan Kalium BPF1 masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml air dan 5 ml asam klorida 0,1 N. Masukkan labu tentukur pada 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 1-H-dimer dan 2-H-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 BPF1 larutkan dalam Larutan A hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml dan saring melalui 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 PTFE atau yang setara dengan porositas 0,45 µm gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (ml)	Larutan B (ml)	Eluasi
0-10	80→40	20→60	Gradien linier
10-11	40→80	60→20	Gradien linier
11-15	80	20	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap Larutan Kesesuaian sistem dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak 1-H-dimer dan 2-H-dimer lebih besar dari 2,0; dan faktor ikutan puncak dari Losartan, 1-H-dimer dan 2-H-dimer lebih kecil dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: Faktor ikutan dari puncak Losartan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom lebih besar dari 3000 lempeng teoritis; 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, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, dalam tablet dengan rumus:

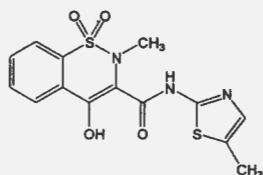
$$100 \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar Losartan Kalium BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar Losartan Kalium

dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya, pada suhu ruang terkendali.

Tambahan monografi MELOKSIKAM Meloxicam



4-Hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2,-benzotiazin-3-karboksamid, 1,1-dioksida [71125-38-7]

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ BM 351,40

Meloksikam mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk kuning pucat.

Kelarutan Larut dalam dimetilformamida; sukar larut dalam aseton; sangat sukar larut dalam metanol dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding Meloksikam BPF1. Senyawa Sejenis A Meloksikam BPF1. Senyawa Sejenis B Meloksikam BPF1. Senyawa Sejenis C Meloksikam BPF1. Senyawa Sejenis D Meloksikam BPF1.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti Meloksikam BPF1.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam metanol *P* pada panjang gelombang antara 240 dan 450 nm menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Meloksikam BPF1.

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

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

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

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera

pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lakukan Uji 1 atau Uji 2 tergantung pada proses produksi yang digunakan].

Uji 1

Larutan A Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,1% atur pH hingga 6,0 dengan penambahan natrium hidroksida 1N.

Larutan B Metanol *P*.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 4 mg Meloksikam BPF1, Senyawa Sejenis A Meloksikam BPF1 dan Senyawa Sejenis B Meloksikam BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 5 ml metanol *P* dan 0,3 ml natrium hidroksida 1 N, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg Meloksikam BPF1 masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dalam 5 ml metanol *P* dan 0,3 ml natrium hidroksida 1 N, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml larutkan dalam 5 ml metanol *P* dan 0,3 ml natrium hidroksida 1 N, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor panjang gelombang dengan deteksi pada panjang gelombang 260 nm dan 350 nm; kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 2	60	40	Isokratik
2 – 10	60 → 30	40 → 70	Gradien linier
10 – 15	30	70	Isokratik
15 – 15,1	30 → 60	70 → 40	Gradien linier
15,1 – 18	60	40	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap puncak meloksikam pada lebih kurang 7 menit seperti yang tertera pada *Tabel 1*. Pada 350 nm resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A meloksikam dan meloksikam tidak kurang dari 3,0; pada 260 nm resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B meloksikam dan meloksikam tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam respons puncak seperti tertera untuk *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram pada panjang gelombang 260 nm dan 350 nm, dan ukur respons puncak.

Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam zat dengan rumus:

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

C_s adalah kadar *Meloksikam BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar meloksikam dalam mg

per ml *Larutan uji*; F adalah faktor respons relatif (lihat *Tabel 1*); r_u adalah respons puncak untuk masing-masing senyawa sejenis pada *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak meloksikam pada 350 nm dari *Larutan baku*. [Catatan Untuk senyawa sejenis yang tertera pada *Tabel 1*, hitung persentase masing-masing cemaran menggunakan respons puncak pada panjang gelombang yang tertera pada *Tabel 1*. Untuk cemaran yang tidak diketahui, respons puncak yang digunakan adalah respons puncak pada panjang gelombang yang memberikan respons lebih besar]. Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1* sebagai berikut:

Tabel 1

Cemaran	Perkiraan retensi relatif	Panjang gelombang (nm)	Faktor respons relatif (F)	Batas cemaran (w/w, %)
4-Hidroksi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-asam karboksilat etilester 1,1-dioksida (senyawa sejenis A meloksikam)	1,4	350	0,5	0,1
2-Amino-5-metil-tiazol (senyawa sejenis B meloksikam)	0,4	260	1,0	0,1
4-Hidroksi-2-metil-N-(N'-metil-5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksida	1,9	350	1,0	0,05
4-Hidroksi-2-metil-N-(N'-metil-5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksida	1,7	350	1,0	0,05
Cemaran individu yang tidak diketahui	-	260 / 350	1,0	0,1
Jumlah semua cemaran	-	-	-	0,3

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 25	45	55	Isokratik
25 – 30	45 → 30	55 → 70	Gradien linier
30 – 40	30	70	Isokratik
40 – 45	30 → 45	70 → 55	Gradien linier
45 – 50	45	55	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap puncak meloksikam pada lebih kurang 5 menit seperti yang tertera pada *Tabel 2*; dan resolusi, R , antara senyawa sejenis D meloksikam dan meloksikam pada 350 nm tidak kurang dari 5,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang pada panjang gelombang 350 nm untuk senyawa sejenis C meloksikam dan senyawa sejenis D meloksikam tidak lebih dari 5,0%; dan pada panjang gelombang 260 nm senyawa sejenis B meloksikam 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 pada panjang gelombang 260 nm dan 350 nm, dan ukur respons puncak.

Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam zat dengan rumus:

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

C_s adalah kadar *Senyawa sejenis BPFi* yang ditetapkan dalam mg per ml *Larutan baku* [Catatan Gunakan kadar *Meloksikam BPFi* untuk menghitung jumlah cemaran yang tidak diketahui]; C_u adalah kadar meloksikam dalam mg per ml *Larutan uji*; r_u adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak yang menunjukkan senyawa sejenis yang diperoleh dari *Larutan baku*. [Catatan Gunakan respons puncak *Meloksikam BPFi* untuk menghitung jumlah cemaran yang tidak diketahui; untuk cemaran yang ditetapkan, hitung persentase kandungan masing-masing cemaran menggunakan respons puncak *Larutan uji* seperti yang tertera pada *Tabel 2*. Untuk cemaran yang tidak diketahui, hitung jumlah persentase menggunakan respons puncak yang direkam pada panjang gelombang yang memberikan respons paling besar]. Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2* sebagai berikut:

Tabel 2

Cemaran	Perkiraan retensi relatif	Panjang gelombang (nm)	Batas cemaran (w/w, %)
2-Amino-5-metil-tiazol (senyawa sejenis B meloksikam)	0,8	260	0,1
Isopropil-4-hidroksi-2-metil-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazin-3-karboksilat-1,1-dioksida (senyawa sejenis C meloksikam)	3,2	350	0,1
4-Metoksi-2-metil- <i>N</i> -(5-metil-1,3-tiazol-2il)-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksida (senyawa sejenis D meloksikam)	2,4	350	0,1
Cemaran individu yang tidak diketahui	-	260 / 350	0,1
Jumlah semua cemaran	-	-	0,3

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

Dapar Buat larutan amonium asetat 0,1% atur pH hingga 9,1 dengan penambahan larutan amonia 10%.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (58:42). Saring dan awaudarkan, Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 4 mg *Meloksikam BPF* dan *Senyawa Sejenis A Meloksikam BPF* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 25 ml *metanol P* dan 0,1 ml *natrium hidroksida I N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Meloksikam BPF* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 50 ml *metanol P* dan 0,2 ml *natrium hidroksida I N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan 50 ml *metanol P*. Tambahkan 0,2 ml *natrium hidroksida I N*, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 360 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A meloksikam dan meloksikam berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara dua puncak tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan puncak meloksikam 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 meloksikam.

Hitung jumlah dalam mg, meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Meloksikam BPF* 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 yang tertutup baik, pada suhu ruang.

Tambahan monografi SUSPENSI ORAL MELOKSIKAM Meloxicam Oral Suspension

Suspensi oral meloksikam mengandung Meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Meloksikam BPF*. *Senyawa Sejenis B Meloksikam BPF*.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Masukkan sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 2,5 mg meloksikam ke dalam labu tentukur 10-ml. Encerkan dengan *aseton P* sampai tanda, dan kocok selama 10 menit. Jika perlu, saring melalui kertas saring berlipat.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Meloksikam BPF* dalam 1 ml air dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (80:20:1).

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering, amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm; harga R_f dari bercak gelap utama yang diperoleh

dari *Larutan uji* (lebih kurang 0,45) sesuai dengan *Larutan baku*.

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

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

Kekentalan <1051> Antara 40 dan 100 sentipois; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan *shear rate programmable rotational viscometer*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,5*.

Alat tipe 2: 25 rpm.

Waktu: 15 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ yang terlarut menggunakan metode sebagai berikut:

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20,83 mg *Meloksikam BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam 5 ml *metanol P* dan 1 ml *natrium hidoksida 0,1 M*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 8,3 µg per ml.

Larutan uji Kocok masing-masing sejumlah 6 sampel selama 15 menit. Timbang saksama sejumlah suspensi oral setara dengan 7,5 mg meloksikam, masukkan ke dalam gelas piala 10 ml yang telah ditara, catat bobot. Lakukan hal yang sama untuk 5 sampel berikutnya. Masing-masing sampel tuang tepat di bagian tengah labu disolusi, dan bilas masing-masing gelas piala dengan lebih kurang 20 ml media yang diambil dari labu disolusi.

Turunkan dayung secara hati-hati hingga mencapai tinggi yang dipersyaratkan dan alat mulai dioperasikan. Setelah 15 menit, ambil 20 ml larutan disolusi, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang 3 ml filtrat pertama.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 362 nm dengan *Media disolusi* sebagai blanko.

Hitung jumlah, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_S d}{W_U L} \right) 100 \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Meloksikam BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; d adalah bobot jenis dalam g per ml suspensi oral; W_U adalah bobot suspensi oral dalam mg; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; 100 adalah faktor konversi ke persentase; dan L adalah kadar meloksikam yang tertera pada etiket dalam mg per ml.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Batas mikroba <51> Jumlah total angka mikroba aerob tidak lebih dari 100 cfu per g atau 100 cfu per ml. Angka jamur dan kapang tidak lebih dari 50 cfu per g atau 50 cfu per ml. Memenuhi persyaratan uji *Escherichia coli*.

Kemurnian kromatografi Senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 0,15%; masing-masing produk degradasi tidak lebih dari 0,2% dan jumlah kesemuaan produk degradasi tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan baku persediaan senyawa sejenis dan Larutan uji Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan *Larutan baku persediaan senyawa sejenis* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,08 µg per ml.

Larutan baku senyawa sejenis Encerkan *Larutan baku persediaan senyawa sejenis* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak pada panjang gelombang maksimum 260 nm seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 10%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku senyawa sejenis* lebih kurang 10 µl, rekam respons puncak pada panjang gelombang maksimum 260 nm seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku senyawa sejenis* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam respons puncak pada panjang gelombang 260 nm dan 360 nm. Lakukan kromatografi selama lebih kurang 20 menit atau dua kali waktu retensi meloksikam.

Hitung persentase senyawa sejenis B meloksikam dengan rumus:

$$\left(\frac{5000}{L} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah kadar meloksikam yang tertera pada etiket dalam mg per ml; C adalah kadar *Senyawa sejenis B Meloksikam BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku senyawa sejenis*; V adalah volume dalam ml suspensi oral yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak senyawa sejenis B meloksikam yang diperoleh dari *Larutan uji* pada panjang gelombang 260 nm dan r_S adalah respons puncak

senyawa sejenis B meloksikam yang diperoleh dari *Larutan baku senyawa sejenis* pada panjang gelombang 260 nm.

Hitung persentase masing-masing produk degradasi yang tidak diketahui dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing produk degradasi pada panjang gelombang 360 nm; r_s adalah jumlah respons puncak meloksikam dan semua cemaran yang diperoleh dari *Larutan uji* pada panjang gelombang 360 nm.

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

Dapar Larutkan 2 g asam sitrat monohidrat P dan 2 g asam borat P dalam 1000 ml air, atur pH hingga 2,9 dengan penambahan *trinitrium sitrat dihidrat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P-asetonitril P* (565:260:200). Ambil 1000 ml larutan ini tambahkan 200 mg *natrium dodesil sulfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Larutkan 3 g asam borat P dan 1,5 g *trinitrium sitrat dihidrat P* ke dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 8,3 dengan penambahan *natrium hidroksida 2 N*. Campur 420 ml larutan ini dengan 420 ml *metanol P* dan 160 ml *asetonitril P*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 67 mg *Meloksikam BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 3,0 ml *dimetilformamida P*. Kocok hingga larut dan biarkan selama lebih kurang 5 menit. Tambahkan 15 ml *metanol P* encerkan dengan *Pengencer* hingga dibawah garis tanda. Sonikasi selama 30 menit dan kocok sampai larut. Biarkan sampai suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,27 mg per ml.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis Timbang saksama lebih kurang 21 mg *Senyawa Sejenis B Meloksikam BPF1* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 3,0 ml *dimetilformamida P*. Kocok dan biarkan selama 5 menit. Tambahkan 15 ml *metanol P*, dan lebih kurang 60 ml *Pengencer*. Sonikasi dan campur hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Encerkan sejumlah volume larutan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 8,4 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 15 mg meloksikam masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 3,0 ml *Larutan baku persediaan senyawa*

sejenis. Tambahkan 3,0 ml *dimetilformamida P*. Kocok dan biarkan selama lebih kurang 5 menit. Tambahkan 15 ml *metanol P*. Tambahkan *Pengencer* sampai dibawah tanda. Sonikasi selama 30 menit, kocok kuat setiap lebih kurang 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Kocok dan biarkan endapan mengendap. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm melalui pra-penyaring serat kaca.

Larutan uji Pipet sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 15 mg meloksikam, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 3,0 ml *dimetilformamida P*, kocok dan biarkan selama lebih kurang 5 menit. Tambahkan 15 ml *metanol P*. Tambahkan *Pengencer* hingga di bawah tanda. Sonikasi selama 30 menit, kocok kuat tiap 5 menit. Biarkan hingga suhu ruang. Tambahkan *Pengencer* sampai di bawah tanda. Sonikasi selama 30 menit, kocok kuat setiap lebih kurang 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Kocok dan biarkan endapan mengendap. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm melalui pra-penyaring serat kaca.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan 360 nm. Kolom 4 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* selama lebih kurang 20 menit atau dua kali waktu retensi meloksikam, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: pada panjang gelombang 360 nm resolusi antara meloksikam dan puncak lain yang terdekat tidak kurang dari 1,5. Faktor ikutan puncak meloksikam tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti tertera dalam *Prosedur*: pada panjang gelombang 360 nm; 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, dan rekam respons puncak pada panjang gelombang 360 nm.

Hitung jumlah dalam mg, meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ dalam mg per ml suspensi oral dengan rumus:

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

C adalah kadar *Meloksikam BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml suspensi oral yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak meloksikam *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 360 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Tambahan monografi

TABLET MELOKSIKAM

Meloxicam Tablets

Tablet Meloksikam mengandung Meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Meloksikam BPF1.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-amonium 25% (80:20:1).

Larutan natrium hidroksida metanol 0,1 N Encerkan 100 ml *natrium hidroksida 1 N* dengan *metanol P* hingga 1000 ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan sejumlah tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg meloksikam. Masukkan dalam labu yang sesuai. Tambahkan lebih kurang 5 ml *Larutan natrium hidroksida metanol 0,1 N*. Tambahkan 20 ml *metanol P*, dan aduk selama lebih kurang 15 menit. Saring campuran dan gunakan filtrat.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Meloksikam BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam 2 ml *Larutan natrium hidroksida metanol 0,1N*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

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

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 fosfat pH 7,5 yang dibuat dengan melarutkan 6,81 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 800 ml air, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,5 N* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Alat tipe2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ yang terlarut dengan prosedur sebagai berikut:

Larutan baku 1 (Untuk tablet yang mengandung 75 mg meloksikam) Timbang saksama lebih kurang 33,3 mg *Meloksikam BPF1* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *metanol P*; 1,0 ml *natrium hidroksida 0,1N* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku 2 (Untuk tablet yang mengandung 15 mg meloksikam) Timbang saksama lebih kurang 33,3 mg *Meloksikam BPF1* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *metanol P*; 1,0 ml *natrium hidroksida 0,1N* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan larutan disolusi yang disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 10 μ m. Buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji*, dan serapan *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 362 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Hitung persentase meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_S}{L} \right) 100 \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Meloksikam BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; L adalah jumlah dalam mg meloksikam tiap tablet seperti yang tertera pada etiket; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 900 adalah volume *Media disolusi*.

Toleransi: Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 0,15%; masing-masing cemaran lainnya tidak lebih dari 0,2%; jumlah cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Larutan B*, *Fase gerak Larutan baku* dan *Larutan uji* lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 4 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N*, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera dalam *Penetapan kadar*, kecuali Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak meloksikam tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%; dan perbandingan

signal to noise puncak meloksikam dalam kromatogram Larutan kesesuaian sistem tidak kurang dari 10,0.

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. Tetapkan waktu retensi relatif untuk puncak cemaran terhadap puncak meloksikam.

Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{5000}{3}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{A}{L}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

F adalah faktor respons relatif untuk masing-masing senyawa sejenis dan setara dengan 2,7 untuk senyawa sejenis dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,5 (senyawa sejenis B meloksikam [2-amino-5-metiltiazol]) dan 1,0 untuk semua cemaran lain; *C* adalah kadar Meloksikam BPFi dalam mg per ml Larutan baku; *W* adalah bobot dalam mg, tablet yang digunakan untuk Larutan uji; *A* adalah bobot rata-rata tablet; *L* adalah jumlah dalam mg meloksikam dalam tiap tablet yang tertera pada etiket; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam Larutan uji dan *r_s* adalah respons puncak meloksikam dalam Larutan baku.

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

Larutan A Larutkan 2,0 g amonium fosfat dibasa *P* dalam 1000 ml air, dan atur pH hingga 7,0 ± 0,1 dengan penambahan asam fosfat *P*.

Larutan B Buat campuran metanol *P*-isopropanol *P* (650:100).

Fase gerak Buat variasi campuran Larutan A-Larutan B (63:37). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku persediaan [Catatan Larutan baku persediaan dibuat dengan kadar akhir dalam mg per ml lebih kurang setara dengan kadar Larutan uji persediaan]. Timbang saksama sejumlah Meloksikam BPFi, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 1 ml natrium hidroksida 1 *N* dan 30 ml metanol *P*, dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml natrium hidroksida 1 *N* dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 15 ml Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur 25-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml natrium hidroksida 1 *N*, kocok untuk mendispersikan tablet, dan tambahkan 800 ml metanol *P*. Sonikasi selama lebih kurang 15 menit, kemudian aduk selama

30 menit. Encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Saring larutan dan gunakan filtrat.

Larutan uji Pipet 15 ml Larutan uji persediaan ke dalam labu tentukur 25-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1*, dan kolom 4 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada **Prosedur**: faktor ikutan puncak meloksikam 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 µl) Larutan baku dan Larutan uji pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, meloksikam, C₁₄H₁₃N₃O₄S₂, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$5000\left(\frac{C}{3}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar Meloksikam BPFi dalam mg per ml Larutan baku; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Tambahan monografi

TABLET MEDROKSIPROGESTERON ASETAT

Medroxyprogesterone Acetate Tablets

Tablet Medroksiprogesteron Asetat mengandung Medroksiprogesteron asetat, C₂₄H₃₄O₄, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Medroksiprogesteron Asetat BPFi, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Gerus sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 25 mg medroksiprogesteron asetat dengan 15 ml kloroform *P*, saring, uapkan kloroform di atas tangas uap dan keringkan residu pada 105° selama 3 jam: Residu menunjukkan reaksi seperti yang tertera pada uji Identifikasi A dalam Medroksiprogesteron Asetat.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml natrium lauril sulfat 0,5%.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{34}O_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (60:40). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan natrium lauril sulfat persediaan Timbang 180 g natrium lauril sulfat P ke dalam labu tentukur 2000-ml. Tambahkan 1500 ml air dan aduk hingga larut. [Catatan diperlukan pengadukan dalam beberapa jam agar dapat larut] Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 70 mg *Medroksiprogesteron Asetat BPF1* masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Larutkan dalam 140 ml *Larutan natrium lauril sulfat persediaan* [Catatan Jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan *Medroksiprogesteron Asetat BPF1* sebelum diencerkan dengan air, buat segar setiap hari] dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 20 ml *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 40 ml *Larutan natrium lauril sulfat persediaan* dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan stabil dalam 7 hari.

Larutan uji Pipet 15 ml larutan disolusi, saring dan buang 5 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 8 cm berisi bahan pengisi L7 dan laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: 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 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{24}H_{34}O_4$ terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 50% (Q) $C_{24}H_{34}O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Medroksiprogesteron Asetat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan campuran *etanol P-air* (3:1) hingga kadar lebih kurang 15 μ g per ml.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan campuran *etanol P-air* (3:1) sampai volume dan kocok selama 15 menit, saring. Encerkan sejumlah filtrat secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 15 μ g per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm.

Hitung jumlah dalam mg, medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{T}{D}\right)C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat dalam tablet seperti yang tertera pada etiket; D adalah kadar medroksiprogesteron asetat dalam μ g per ml *Larutan uji*, C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPF1* dalam μ g per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Medroksiprogesteron Asetat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg medroksiprogesteron asetat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml. Tambahkan 25,0 ml *asetonitril P*, kocok sampai semua serbuk terbasahi. Sonikasi tidak kurang 10 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur dalam Penetapan kadar pada Medroksiprogesteron Asetat*.

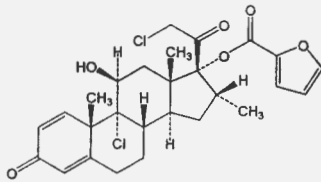
Hitung jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPF1* 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 baik.

Tambahan monografi
MOMETASON FUROAT
Mometasone Furoate



9,21-Dikloro-11 β ,17-dihidroksi-16 α -metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17-(2-furoat) [83919-23-7]

$C_{27}H_{30}Cl_2O_6$

BM 521,43

Mometason Furoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam aseton, dan dalam metilen klorida.

Baku pembanding Mometason Furoat BPF1, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Mometason Furoat BPF1.

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

Suhu lebur <1021> 220° dengan peruraian.

Rotasi jenis <1081> Antara +56° dan +62°; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per ml dalam dioksan P.

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

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

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

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

Fase gerak Buat campuran kloroform P-etilasetat P (3:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Mometason Furoat BPF1 larutkan dan encerkan dengan diklorometan P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Encerkan larutan dengan diklorometan P hingga

diperoleh Larutan baku A, B, C, D dan E dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per ml (5%), 0,2 mg per ml (2%), 0,1 mg per ml (1%), 0,02 mg per ml (0,2%) dan 0,01 mg per ml (0,1%).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan diklorometan P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah lebih kurang 40 μ l Larutan uji dan Larutan baku A, B, C, D dan E pada lempeng kromatografi lapis tipis silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak. Biarkan Fase gerak merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, dan tandai batas rambat, keringkan di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama pada kromatogram Larutan uji dengan bercak utama pada kromatogram Larutan baku: tidak ada bercak lain selain bercak utama pada kromatogram Larutan uji lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama Larutan baku C (1,0%), dan jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama Larutan uji tidak lebih dari 2,0%.

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

Fase gerak Buat campuran metanol P-air (65:35). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Buat campuran metanol P-air-asam asetat P (65:35:0,2).

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 40 mg beklometason dipropionat dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Mometason Furoat BPF1, larutkan dengan metanol P, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet sejumlah yang sama larutan ini dan Larutan baku internal ke dalam labu yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml untuk mometason furoat dan 0,08 mg per ml untuk beklometason dipropionat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dalam metanol P dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml Larutan baku internal ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif

bekloketason dipropionat dan mometason furoat berturut-turut lebih kurang 1,6 dan 1,0; resolusi, R , antara mometason furoat dan beklometason dipropionat tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan untuk puncak mometason furoat 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 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg mometason furoat, $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Mometason Furoat BPF* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan puncak mometason furoat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Tambahan monografi

KRIM MOMETASON FUROAT Mometasone Furoate Cream

Krim Mometason Furoat adalah Mometason Furoat, dalam bahan dasar krim yang sesuai, mengandung Mometason Furoat, $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembandingan *Mometason Furoat BPF*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

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

B. Lakukan *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran kloroform *P-etil asetat P* (3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Mometason Furoat BPF*, larutkan dan encerkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Batas mikroba <51> Memenuhi syarat uji untuk *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* dan *Salmonella sp.*

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Mometason Furoat*.

Larutan baku internal Larutkan sejumlah beklometason dipropionat dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,53 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mometason Furoat BPF*, larutkan dan encerkan secara bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,136 mg per ml. Pipet sejumlah yang sama larutan ini dan *Larutan baku internal* ke dalam labu yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,027 mg per ml untuk mometason furoat dan 0,106 mg per ml untuk beklometason dipropionat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 2,0 mg mometason furoat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir. Tambahkan 15,0 ml *Larutan baku internal* dan 15,0 ml *asetonitril P*, tutup tabung. Panaskan di atas tangas air pada suhu 85° hingga krim meleleh sempurna dan kocok dengan tangan selama 2 menit. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Tempatkan dan biarkan tabung dalam tangas metanol-es selama 10 menit, kemudian sentrifus. Pipet 10 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

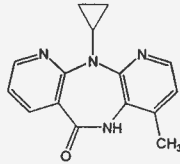
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg mometason furoat, $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$75C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Mometason Furoat BPF* dalam mg per ml *Larutan baku*, R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak mometason furoat terhadap beklometason dipropionat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

Tambahan monografi**NEVIRAPIN****Nevirapine**

11-Siklopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido [3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on [129618-40-2]

C₁₅H₁₄N₄O

Hemihidrat

BM 266,30

BM 275,31

Nevirapin berbentuk anhidrat atau hidrat yang mengandung setengah molekul air. Mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₅H₁₄N₄O dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol. Bentuk hidrat agak sukar larut dalam propilen glikol.

Baku pembanding *Nevirapin Anhidrat BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Nevirapin Hemihidrat BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPF1*, [5,11-dihidro-6H-11-etil-4-metil-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-on](C₁₄H₁₄N₄O BM 254,29) tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPF1*, [5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-on] (C₁₂H₁₀N₄O BM 226,23) tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nevirapin BPF1*.

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

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 2,0% untuk nevirapin anhidrat; untuk nevirapin hemihidrat antara 3,1% dan 3,9%.

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

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

Cemaran spesifik atau tidak spesifik Senyawa sejenis A nevirapin, senyawa sejenis B nevirapin dan senyawa sejenis C nevirapin masing-masing tidak lebih dari

0,2%; cemaran tidak spesifik lainnya tidak lebih dari 0,1%; jumlah cemaran tidak lebih dari 0,6 %. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar amonium fosfat 0,025 M, Fase gerak, Larutan baku persediaan 1, Larutan baku persediaan 2, Larutan baku persediaan 3, dan Larutan Resolusi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet 2 ml *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 24 mg nevirapin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 4 ml *asetonitril P* dan 80 ml *Fase gerak*, sonikasi tidak kurang dari 15 menit. Biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* (lebih kurang 25 µl), rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B nevirapin, nevirapin, senyawa sejenis A nevirapin, cemaran C nevirapin, berturut-turut adalah lebih kurang 0,7; 1,0; 1,5 dan 2,8; resolusi, R, antara senyawa sejenis B nevirapin dan nevirapin tidak kurang dari 5,0 dan resolusi, R, antara nevirapin dan senyawa sejenis A nevirapin tidak kurang dari 7,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: 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 selama tidak kurang dari 80 menit dan ukur respons puncak utama.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif untuk masing-masing cemaran; 1,3 untuk senyawa sejenis B nevirapin dan 1,0 untuk semua cemaran lainnya; C adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot nevirapin dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak nevirapin dalam *Larutan baku*.

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

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

Dapar amonium fosfat 0,025 M Timbang 2,88 g *amonium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 800 ml air. Atur pH hingga lebih kurang 5,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium fosfat 0,025 M-asetonitril P* (4:1), saring dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama sejumlah *Nevirapin Anhidrat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume campuran *Fase gerak-asetonitril P* (20:1), sonikasi selama lebih kurang 15 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per ml [*Catatan Jangan digunakan lebih dari 78 jam*].

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume campuran *Fase gerak-asetonitril P* (3:1), sonikasi selama lebih kurang 15 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,24 mg per ml.

Larutan baku persediaan 3 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume campuran *Fase gerak dan asetonitril P* (2,2:1), sonikasi selama lebih kurang 30 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

Larutan resolusi Pipet 3 ml *Larutan baku persediaan 1*, 3 ml *Larutan baku persediaan 2* dan 6 ml *Larutan baku persediaan 3* ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 3 ml *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda [*Catatan Jangan digunakan lebih dari 78 jam*].

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 24 mg nevirapin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 4 ml *asetonitril P* dan 80 ml *Fase gerak*, sonikasi selama tidak kurang dari 15 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 3 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L60 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* (lebih kurang 25

µl) dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B nevirapin, nevirapin, senyawa sejenis A nevirapin dan cemaran C nevirapin berturut-turut lebih kurang 0,7; 1,0; 1,5; dan 2,8; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B nevirapin dan nevirapin tidak kurang dari 5,0 dan resolusi, *R*, antara nevirapin dan senyawa sejenis A nevirapin tidak kurang dari 7,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam 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 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$833,33C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPF1* 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 pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Etiket menyatakan anhidrat atau hemihidrat.

Tambahan monografi **SUSPENSI ORAL NEVIRAPIN** **Nevirapine Oral Suspension**

Suspensi Oral Nevirapin mengandung Nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket

Baku pembanding *Nevirapin Anhidrat BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Nevirapin Hemihidrat BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPF1*, [5,11-dihidro-6H-11-etil-4-metil-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-on]($C_{14}H_{14}N_4O$ BM: 254,29), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPF1*, [5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-on] ($C_{12}H_{10}N_4O$ BM 226,23), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Lakukan *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-isopropanol P-amonium hidroksida pekat P* (18:2:0,1).

Pereaksi besi(III) klorida-kalium besi(III) sianida Larutkan lebih kurang 1,35 g *besi(III) klorida P* dalam 25 ml air. Larutkan lebih kurang 1,64 g *kalium besi(III)sianida P* dalam 25 ml air. Campur kedua larutan segera sebelum digunakan.

Larutan baku Timbang sejumlah *Nevirapin Anhidrat BPF1* larutkan dan encerkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 10 mg nevirapin ke dalam tabung bersumbat kaca 8 ml. Pipet 2 ml *kloroform P* ke dalam tabung dan kocok, biarkan lapisan memisah. Pindahkan lapisan bawah menggunakan pipet kaca Pasteur sekali pakai dan masukkan ke dalam wadah yang lain.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi lapis tipis yang dilapisi silika gel 60 F₂₅₄ setebal 0,25 mm. Biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, eluasi hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang 6-7 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan tandai bercak. Semprot lempeng dengan penampak bercak *Pereaksi besi(III) klorida-kalium besi(III) sianida*. Harga *R_f* bercak utama berwarna biru (lebih kurang 0,4-0,5) yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

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

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 cfu per ml dan total campuran jamur dan ragi tidak lebih dari 50 cfu per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli*.

Disolusi <1231>

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

Alat tipe 2: 25 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₅H₁₄N₄O yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *etanol mutlak P*-air (1:1).

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P* (77: 23), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 10 mg *Nevirapin Anhidrat BPF1* dan 15 mg *metil paraben P* ke dalam labu tentukur 250-ml. Larutkan dalam lebih kurang 2 ml *Pengencer* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 28 mg *Nevirapin Anhidrat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 2 ml *Pengencer* dan sonikasi lebih kurang 1 menit. [*Catatan Pada kondisi ini baku belum terlarut sempurna*]. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda dan amati larutan secara visual untuk memastikan baku terlarut sempurna. Kadar larutan lebih kurang 56 µg per ml nevirapin

Larutan uji Untuk mencampur sampel, kocok perlahan botol dengan membolak-balikkan dari sisi ke sisi selama lebih kurang 10 detik. Sampel harus bebas gelembung udara dan tidak boleh disonikasi. Gunakan pipet yang sesuai dengan rentang volume 1-10 ml, pipet 5 ml sampel yang setara dengan lebih kurang 50 mg nevirapin. Bersihkan kelebihan suspensi oral yang menempel pada bagian luar ujung pipet dengan hati-hati, sehingga tidak menyentuh lubang pipet. Masukkan ke dalam labu disolusi dalam waktu 1-2 detik dengan cara memasukkan ujung pipet di antara dayung dan sisi labu disolusi, kira-kira 1 cm di bawah permukaan media disolusi. Dengan cara yang sama, masukkan sampel ke dalam labu disolusi yang lain. Setelah 45 menit, ambil 5 ml larutan dari masing-masing labu disolusi, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang 2 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm, kolom pelindung 3,9 mm x 20 mm, berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 3,9 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara nevirapin dan metil paraben tidak kurang dari 5,0 dan faktor ikutan untuk puncak nevirapin tidak lebih dari 1,8. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam 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 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 14 menit dan ukur respons puncak nevirapin.

Hitung persentase C₁₅H₁₄N₄O, yang terlarut dengan rumus:

$$\frac{r_U \times C_S \times 900 \times 100}{r_S \times V \times L}$$

C_S adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 900 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; 100 adalah faktor konversi ke persen; *V* adalah volume dalam ml suspensi oral yang digunakan dan *L* adalah kadar dalam mg per ml suspensi oral yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{14}N_4O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan jumlah cemaran yang diperoleh tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar kalium fosfat, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, dan Larutan baku persediaan, Penetapan bobot dan Larutan uji Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran yang tidak diketahui dalam suspensi oral, dengan rumus:

$$200 \left(\frac{C}{W_U} \right) \left(\frac{W_A}{5} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right) \left(\frac{100}{L} \right)$$

C adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W_U* adalah bobot dalam g suspensi oral yang digunakan dalam *Larutan uji*; *W_A* adalah bobot dalam g per 5 ml suspensi oral yang diperoleh seperti yang tertera pada *Penetapan bobot*; *L* adalah jumlah mg per ml suspensi oral nevirapin seperti yang tertera pada etiket. *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak nevirapin dalam *Larutan baku*. [Catatan Bahan tambahan dan hasil degradasi produk tidak termasuk dalam penetapan cemaran].

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

Pengencer Buat campuran air-metanol P (80:20).

Dapar kalium fosfat Larutkan 13,6 g kalium fosfat monobasa P ke dalam lebih kurang 1900 ml air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P. Pindahkan ke dalam labu tentukur 2000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring dan awaudarakan.

Larutan A Buat campuran *Dapar kalium fosfat-asetonitril P* (97:3).

Larutan B Buat campuran *Dapar kalium fosfat-asetonitril P* (76:24).

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nevirapin Anhidrat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 20 ml metanol P, sonikasi dengan sekali-sekali diaduk sampai terlarut. Tambahkan air sampai lebih kurang 1 cm di bawah permukaan, biarkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif *Larutan persediaan baku* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan cemaran persediaan Timbang saksama lebih kurang masing-masing 3 mg *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPF1* dan *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20 ml metanol P, sonikasi sampai larut. Tambahkan air sampai lebih kurang 1 cm di bawah permukaan, biarkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 15 ml *Larutan baku persediaan* dan 2 ml *Larutan cemaran persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Penetapan bobot Gunakan pipet yang sesuai dengan rentang volume 1-10 ml, pipet sebanyak 5 ml suspensi oral. Sampel harus bebas dari gelembung udara. Masukkan ke dalam vial yang sudah ditara, dan rekam bobot suspensi oral hingga lebih kurang 0,1 mg.

Larutan uji Gunakan pipet yang sesuai dengan rentang volume 1-10 ml, ambil sampel setara dengan lebih kurang 60 mg nevirapin. Sampel harus bebas dari gelembung udara. Bersihkan kelebihan suspensi oral yang menempel pada bagian luar ujung pipet dengan hati-hati, sehingga tidak menyentuh lubang ujung pipet. Masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml yang sudah ditara. Rekam bobot contoh mendekati ± 0,1 mg. Tambahkan 40 ml metanol P dan sonikasi selama lebih kurang 5 menit dengan sesekali diaduk. Tambahkan air hingga lebih kurang 1 cm di bawah permukaan. Labu tidak boleh dikocok. Biarkan hingga mencapai suhu ruang dan encerkan dengan air sampai tanda. Kocok labu perlahan-lahan dan biarkan selama lebih kurang 5 menit.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom pelindung 4,6 mm x 12,5 mm berisi bahan pengisi L10 dengan ukuran partikel 5 µm dan kolom analitik 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L10 dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 35°.

Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-1	100	0	Isokratik
1-31	100 → 0	0 → 100	Gradien linier
31-32	0 → 100	100 → 0	Gradien linier
32-42	100	0	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara nevirapin dan senyawa sejenis A nevirapin tidak kurang dari 3,0; resolusi, R , antara nevirapin dan senyawa sejenis B nevirapin tidak kurang dari 1,7; dan faktor ikutan dari puncak nevirapin tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam 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 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, dalam tiap ml suspensi oral dengan rumus:

$$200 \left(\frac{C}{W_U} \right) \left(\frac{W_A}{5} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; W_U adalah bobot dalam g suspensi oral yang digunakan dalam *Larutan uji*; W_A adalah bobot dalam g per 5 ml suspensi oral yang diperoleh seperti yang tertera pada *Penetapan bobot*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Tambahan monografi TABLET NEVIRAPIN Nevirapine Tablets

Tablet Nevirapin mengandung Nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nevirapin Anhidrat BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Nevirapin Hemihidrat BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPF1*, [5,11-dihidro-6H-11-etil-4-metil-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-on]($C_{14}H_{14}N_4O$ BM 254,29), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam

wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPF1*, [5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-on] ($C_{12}H_{10}N_4O$ BM 226,23), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan 25 mg nevirapin ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 10 ml *diklorometana P*. Goyang larutan selama 30 hingga 60 detik. Saring melalui penyaring kaca masir hampa udara. Dengan menggunakan sebuah siring kaca lewatkan filtrat melalui penyaring teflon 0,45 μ m. Keringkan ekstrak pada suhu 105° selama tidak kurang dari 1 jam. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nevirapin BPF1*.

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 fosfat 0,1 M pH 2,0; yang dibuat dengan mencampur 3,9 ml *asam fosfat pekat P* dengan 5,73 g *natrium fosfat monobasa P* dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Jika perlu atur pH hingga 2,0 \pm 0,02 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Alat tipe 2: 50 rpm, gunakan hanya dayung yang terbuat dari baja tahan karat, jangan menggunakan dayung yang dilapisi politetrafluoroetilen.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{14}N_4O$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Pengencer* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama lebih kurang 27 mg *Nevirapin Anhidrat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 50 ml *etanol P* dan 250 ml *Media disolusi*. Sonikasi selama lebih kurang 20 menit hingga larut, biarkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama lebih kurang 7 mg *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan 2 ml *Pengencer*, sonikasi hingga larut sempurna dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 25 ml *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan resolusi Pipet 25 ml *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml kedua, encerkan dengan *Larutan baku persediaan 2* sampai tanda.

Larutan uji Lewatkan 20 ml filtrat larutan disolusi melalui penyaring nilon atau serat kaca dengan porositas 0,45 µm dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 13,5 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. Lakukan penetapan persentase, nevirapin, C₁₅H₁₄N₄O terlarut dengan rumus:

$$\frac{r_U \times W_S \times D_S \times 900 \times 100}{r_S \times D_U \times L}$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; W_S adalah jumlah dalam mg *Nevirapin Anhidrat BPF1* yang digunakan; D_S adalah faktor disolusi pada *Larutan baku*; 900 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; 100 adalah faktor konversi ke persen; D_U adalah faktor disolusi dalam *Larutan uji*; L adalah jumlah dalam mg tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₁₅H₁₄N₄O dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran atau hasil degradasi yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan jumlah cemaran atau hasil degradasi yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku persediaan 1, Larutan baku persediaan 2 dan Larutan uji Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif *Larutan baku persediaan 1* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,125 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* kecuali simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang *Larutan baku* 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 selama tidak kurang dari 13 menit dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran atau hasil degradasi dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$8000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{A}{L} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right) 100$$

C adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot dalam mg serbuk

tablet yang digunakan dalam *Larutan uji*; A adalah bobot rata-rata tablet dalam mg; L adalah jumlah mg nevirapin dalam tablet yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran atau hasil degradasi yang diperoleh dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak nevirapin dalam *Larutan baku*. Abaikan semua puncak pelarut atau bahan tambahan dan puncak cemaran yang lebih kecil dari 0,1%.

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

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P* (77:23) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *etanol mutlak P-air* (1:1).

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Nevirapin Anhidrat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 25 ml *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan resolusi Pipet 25 ml *Larutan baku persediaan 1* dan 25 ml *Larutan baku persediaan 2* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg nevirapin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan lebih kurang 150 ml *Pengencer*. Sonikasi lebih kurang 20 menit, dan kocok lebih kurang 20 menit. Biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus larutan dengan kecepatan lebih kurang 1500 rpm selama lebih kurang 5 menit. Pipet 5 ml beningan ke dalam labu tentukur 200-ml kedua dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dan buang 2 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara nevirapin dan senyawa sejenis *A* nevirapin tidak kurang dari 3.0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam 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, ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, nevirapin, C₁₅H₁₄N₄O, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

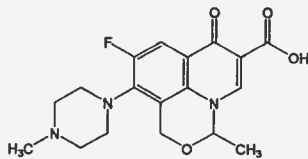
$$8000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPF1* 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 baik, pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Tambahan monografi

OFLOKSASIN Ofloxacin



Asam (±)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-okso-7H-pirido [1,2,3-de]-1,4-benzoksasin-6-karboksilat [82419-36-1].

C₁₈H₂₀FN₃O₄

BM 361,38

Ofloksasin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% C₁₈H₂₀FN₃O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih kekuningan pucat sampai putih kekuningan terang.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol, dalam metanol, dan dalam air; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Ofloksasin BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Ofloksasin BPF1*.

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 *Ofloksasin BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 6,7 µg per ml dalam *asam klorida 0,1 N*, menunjukan maksimum dan

minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ofloksasin BPF1*.

Rotasi jenis <1081> Antara +1° dan -1°; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *kloroform P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

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

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 1 bpj.

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

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3%; dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril *P* (6:1).

Fase gerak Larutkan 4 g *amonium asetat P* dan 7 g *natrium perklorat P* dengan 1300 ml air, atur pH hingga 2,2 dengan penambahan *asam fosfat P* dan tambahkan dengan 240 ml *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang masing-masing lebih kurang 10 mg *Ofloksasin BPF1* dan *Senyawa Sejenis A Ofloksasin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml yang kedua, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 0,4 µg per ml.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1*, pertahankan suhu pada 45°. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*; resolusi, *R*, antara *Ofloksasin* dan *Senyawa Sejenis A Ofloksasin* tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram hingga 2,5 kali waktu retensi puncak ofloksasin dan ukur respons dari semua puncak setelah puncak pelarut.

Hitung persentase masing-masing cemaran dengan respons puncak yang lebih besar dari 0,1 respons puncak rata-rata *Ofloksasin BPF1* dari *Larutan baku* dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{C_r} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Ofloksasin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_r* adalah kadar ofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; dan *r_s* adalah respons puncak *Larutan baku*.

Metanol dan etanol Metanol tidak lebih dari 0,005% dan etanol tidak lebih dari 0,05%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *n-propilalkohol P* 0,7 µl per ml dalam *natrium hidroksida 1%*. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan larutan *natrium hidroksida 1%* sampai tanda.

Larutan baku Buat larutan *metanol P* dan *etanol mutlak P* 10 µg per ml dalam *Larutan baku internal*. Masukkan 2 ml ke dalam vial bertutup. Panaskan vial pada 90° selama 2 menit, kocok selama 6 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat ke dalam vial bertutup, tambahkan 2 ml *Larutan baku internal*. Panaskan vial pada 90° selama 2 menit, kocok selama 6 menit.

Blangko Masukkan 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam vial bertutup. Panaskan vial pada 90° selama 2 menit, kocok selama 6 menit.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m berisi fase diam *G43* dengan ukuran partikel 3,0 µm dan prakolom leburan silika. Pertahankan suhu injektor pada 170° dan suhu detektor pada 250°. Kolom dikondisikan pada suhu 200° selama 2 jam sampai garis dasar stabil. Suhu kolom diatur dengan kenaikan suhu 20° per menit mulai 35° sampai 90°, 40° per menit dari 90° sampai 200°, pertahankan suhu selama 2 menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 7 ml per menit. Lakukan kromatografi dengan sistem injeksi "headspace" terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif metanol, etanol dan *n-propilalkohol* berturut-turut adalah 0,5; 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak metanol dan etanol tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Gunakan vial untuk injeksi "headspace". Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 ml) *Larutan baku*, *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak. Hitung persentase metanol dan etanol dalam zat dengan rumus:

$$\frac{2 (R_U - R_B)}{W (R_S - R_B)}$$

W adalah bobot dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *R_U*, *R_B* dan *R_S* berturut turut adalah perbandingan respons puncak dari etanol terhadap baku internal dalam *Larutan baku*, *Blangko* dan *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 275 ml *asetat anhidrat P* dalam gelas piala 400 ml, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda kaca-perak klorida. Gunakan loncatan pertama dari dua loncatan potensial. Lakukan penetapan blangko.

1 ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 36,138 mg
C₁₈H₂₀FN₃O₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Tambahan monografi

TABLET OFLOKSASIN Ofloxacin Tablets

Tablet Ofloksasin mengandung Ofloksasin, *C₁₈H₂₀FN₃O₄*, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ofloksasin BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar fosfat Larutkan 2,72 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 3,3 ± 0,1 dengan penambahan asam fosfat encer *LP*.

Larutan A Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (88:12), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (40:60), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*, jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPF1*, larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg ofloksasin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 70 ml *metanol P*, sonikasi selama 20 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil, buang 5 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 8	100	0	Isokratik
8 – 25	100 → 40	0 → 60	Gradien linier
25 – 26	40 → 100	60 → 0	Gradien linier
26 – 40	100	0	Isokratik

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Cemaran A (asam 2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-piperazinil)-7-okso-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoksasin-6- karboksilat)	0,5	1	0,3
Cemaran B (asam 9,10-difluoro-3-metil-7-okso-2,3-dihidro-7H-pirido [1,2,3-de]-1,4-benzoksasin-6- karboksilat)	3,6	0,22	0,3
Cemaran lain	-	1	0,2
Jumlah semua cemaran	-	-	1,0

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

Dapar fosfat Larutkan 2,72 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,3 ± 0,1 dengan penambahan asam fosfat encer *LP*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (88:12), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer 1 Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P* (75:25).

Pengencer 2 Buat campuran air-asetonitril *P* (90:10).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPF1*, larutkan dengan *Pengencer 1* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml, kemudian encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer 2* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan 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 serbuk tablet dengan rumus:

$$100 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \left(\frac{C_S}{C_U} \right)$$

F adalah faktor respons relatif dari masing-masing cemaran; *r_U* dan *r_S* berturut turut adalah respons puncak cemaran *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C_S* adalah kadar *Ofloksasin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku* dan *C_U* adalah kadar ofloksasin dalam mg per ml dalam *Larutan uji* seperti yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg ofloksasin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 70 ml *Pengencer 1*, sonikasi selama 20 menit dan encerkan dengan *Pengencer 1* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil. Masukkan 2,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer 2* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, ofloksasin, C₁₈H₂₀FN₃O₄ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$5000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ofloksasin BPF1* 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 baik, pada suhu ruang terkendali.

PANKREATIN

Pancreatin

Perubahan:

Pankreatin adalah senyawa yang mengandung enzim terutama amilase, lipase dan protease, diambil dari pankreas sapi jantan, *Bos Taurus* Linné (Familia *Bovidae*). Tiap mg pankreatin mengandung tidak kurang dari 25 unit FI aktivitas amilase, tidak kurang dari 2,0 unit FI aktivitas lipase dan tidak kurang dari 25 unit FI aktivitas protease. Pankreatin dengan daya digesti lebih tinggi dapat ditandai dengan jumlah ketiga aktivitas minimal atau dapat diencerkan dengan penambahan laktosa atau sakarosa yang mengandung tidak lebih dari 3,25% amilum, atau dengan pankreatin berkekuatan digesti lebih rendah. [Catatan Satu unit Aktivitas Amilase FI adalah aktivitas yang terdapat dalam sejumlah pankreatin yang menguraikan amilum pada kecepatan awal, dengan 0,16 µEq ikatan glukosida dihidrolisa per menit pada kondisi seperti yang tertera pada Penetapan aktivitas amilase.

Satu unit Aktivitas Lipase FI adalah aktivitas yang terdapat dalam sejumlah pankreatin yang membebaskan 1,00 µEq asam per menit pada pH 9,0 dan suhu 37° pada kondisi seperti yang tertera pada Penetapan aktivitas lipase.

Satu unit Aktivitas Protease FI adalah aktivitas yang terdapat dalam sejumlah pankreatin pada keadaan Penetapan aktifitas Protease hidrolisis kasein pada laju awal yang tiap menit membebaskan sejumlah peptida yang tidak mengendap dengan asam trikloroasetat yang memberikan absorbansi yang sama pada 280 nm sebagai tirosin pada 15 nmol].

Perubahan:

Baku pembanding Garam empedu BPF1, keringkan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat [Catatan Cegah menghirup partikel-partikel yang berterbangan].

Pankreatin Amilase dan Protease BPF1, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Tidak boleh dibuka dalam keadaan dingin dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Pankreatin Lipase BPF1*, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Tidak boleh dibuka dalam keadaan dingin dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Perubahan:

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*.

PANKURONIUM BROMIDA

Pancuronium Bromide



BM 732,67.

Pankuronium Bromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₃₅H₆₀Br₂N₂O₄, dihitung terhadap zat anhidrat.

Perubahan:

Pemerian Serbuk hablur putih, putih kekuningan atau agak merah muda, higroskopik.

Perubahan:

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metilen klorida, dan dalam etanol.

Perubahan:

Baku Pembanding *Pankuronium Bromida BPF1*; *Vekuronium Bromida BPF1*, keringkan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P selama 3 jam sebelum digunakan, sangat higroskopis. Timbang pada kondisi kelembaban kurang dari 10%. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Perubahan:

Identifikasi

B. Harga R_f bercak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku 2* pada *Senyawa sejenis*.

C. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Bromida* cara B dan C seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Tambahan persyaratan:

Kejernihan larutan

Larutan hidrazin sulfat Masukkan 1,0 g hidrazin sulfat P ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Biarkan selama 4 sampai 6 jam sebelum digunakan.

Larutan metenamin Masukkan 2,5 g metenamin ke dalam Erlenmeyer bersumbat kaca 100 ml, tambahkan 25 ml air, tutup dan campur hingga larut.

Suspensi opalesen primer [Catatan Campuran ini stabil selama 2 bulan, terutama disimpan dalam wadah kaca yang bebas dari kerusakan permukaan. Campuran ini harus tidak menempel pada gelas dan harus

tercampur dengan baik sebelum digunakan]. Pipet 25 ml Larutan hidrazin sulfat ke dalam Larutan metenamin dalam Erlenmeyer bersumbat kaca 100 ml, campur dan biarkan selama 24 jam.

Baku opalesen [Catatan Suspensi ini sebaiknya tidak digunakan lebih dari 24 jam setelah pembuatan]. Pipet 15 ml Suspensi opalesen primer ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Suspensi pembanding Pipet 5 ml Baku opalesen ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda (Suspensi pembanding A). Pipet 10 ml Baku opalesen ke dalam labu tentukur 100-ml ke dua, encerkan dengan air sampai tanda (Suspensi pembanding B).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Masukkan secara terpisah sejumlah Larutan uji, Suspensi pembanding A, Suspensi pembanding B dan air ke dalam tabung reaksi tidak berwarna, transparan terbuat dari gelas netral dengan dasar datar, diameter dalam 15 sampai 25 mm dan tinggi 40 mm. Amati di bawah sinar matahari dari arah vertikal dengan latar belakang hitam seperti yang tertera pada Perbandingan visual dalam Spektrofotometri dan hamburan cahaya <1191>. [Catatan Difusi cahaya harus seperti suspensi pembanding A yang dapat dibedakan dengan air dan suspensi pembanding B dapat dibedakan dengan suspensi pembanding A.] Larutan uji sama atau lebih jernih dari Suspensi pembanding A.

Tambahan persyaratan:

Warna larutan

Larutan baku persediaan Buat campuran besi(III)klorida LK - Kobalt(II)klorida LK - tembaga(II)sulfat LK - asam klorida P (10 g per liter) (3:3:2,4:1,6).

Larutan baku [Catatan Siapkan larutan ini sesaat sebelum digunakan] Pipet 1 ml Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan asam klorida P (10 g per 1000 ml).

Larutan uji Gunakan Larutan uji seperti yang tertera pada Kejernihan larutan.

Prosedur Masukkan sejumlah Larutan uji dan Larutan baku ke dalam tabung reaksi seperti yang digunakan pada Kejernihan larutan. Amati secara Perbandingan visual seperti yang tertera pada Spektrofotometri dan hamburan cahaya <1191>. Warna Larutan uji tidak lebih intensif dibandingkan Larutan baku dan air.

Perubahan:

Rotasi jenis <1081> Antara +39° dan +42°. Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air 30 mg per ml.

Hilangkan persyaratan:

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

Perubahan:

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 8,0%.

Perubahan:

Senyawa sejenis Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran isopropil alkohol P-asetonitril P-larutan natrium iodida P 40% b/v (85:10:5).

Larutan baku 1 Buat larutan Vekuronium Bromida BPF1 dan Pankuronium Bromida BPF1 dalam metilen klorida P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml dan 10 mg per ml.

Larutan baku 2 Buat larutan Pankuronium Bromida BPF1 dalam metilen klorida P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dalam metilen klorida P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Enceran larutan uji Pipet 1 ml Larutan uji ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan metilen klorida P sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 20-ml dan encerkan dengan metilen klorida P sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan baku 1, Larutan baku 2, Larutan uji dan Enceran larutan uji pada lempeng kromatografi silika gel. Masukkan segera lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak dan tidak dijenuhkan. Biarkan Fase gerak merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan Fase gerak menguap. Semprot dengan larutan natrium nitrit P 2% b/v dan biarkan sampai kering lebih kurang 5 menit. Semprot lempeng dengan Dragendorff dan tutup lempeng dengan kaca transparan. Bercak yang diperoleh dari Larutan uji tidak lebih intensif dari bercak vekuronium bromida yang diperoleh dari Larutan baku 1: setara dengan 1,0% vekuronium bromida. Bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji, kecuali bercak utama dan bercak vekuronium bromida tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh dari Enceran larutan uji: setara dengan 0,1% untuk masing-masing cemar. Uji ini absah jika kromatogram Larutan baku menunjukkan dua bercak yang terpisah jelas. Harga R_f pankuronium bromida dan vekuronium bromida berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 0,64.

Perubahan:

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan kelembaban. Simpan pada suhu antara 15° dan 25°.

LARUTAN ORAL PARASETAMOL Acetaminophen Oral Solution

Perubahan:

Baku pembanding Parasetamol BPF1, lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. ■

Tambahan persyaratan:

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk larutan oral dalam wadah dosis tunggal. ■

Tambahan persyaratan:

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk larutan oral dalam wadah dosis ganda. ■

Perubahan:

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

SUSPENSI ORAL PARASETAMOL Acetaminophen Oral Suspension

Perubahan:

Baku pembanding Parasetamol BPF1, lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. ■

Perubahan:

pH <1071> Antara 4,0, dan 6,9.

Tambahan persyaratan:

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dalam wadah dosis tunggal. ■

Tambahan persyaratan:

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dalam wadah dosis ganda. ■

Tambahan persyaratan:

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

Pengencer Buat campuran air-metanol *P-asam format P* (425:75:2).

Fase gerak Buat larutan *natrium butansulfonat 0,01 M* dalam *Pengencer*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *4-Aminofenol BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Fase*

gerak secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 24 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang setara dengan lebih kurang 120 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 272 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur luas puncak utama. Respons puncak 4-aminofenol dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*. ■

Perubahan:

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

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Larutan Oral Parasetamol*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang telah dikocok setara dengan lebih kurang 100 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml *Fase gerak*, kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, buang 10 ml filtrat pertama.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Larutan Oral Parasetamol*.

Hitung jumlah dalam mg, parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dalam tiap ml suspensi dengan rumus:

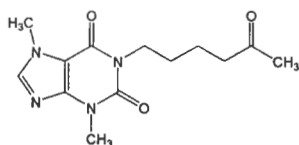
$$= 10.000 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \cdot$$

C adalah kadar *Parasetamol BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume suspensi oral yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Perubahan:

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

Tambahan monografi
PENTOKSIFILIN
Pentoxifyline



1H-Purin-2,6-dion, 3,7-dihidro-, 3,7-dimetil-1-(5-oksoheksil)-1-(5-oksoheksil)teobromin [6493-05-6]
 $C_{13}H_{18}N_4O_3$ BM 278,31

Pentoksifilin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{18}N_4O_3$.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform dan dalam metanol; larut dalam air; sukar larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembeding *Pentoksifilin BPF1*, lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut <901> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *air bebas karbondioksida P*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pentoksifilin BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat yang telah dikeringkan 0,01 mg per ml dalam air, menunjukkan daya serap pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 274 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 104° dan 107°.

Keasaman Larutkan 1 g zat dalam 50 ml *air bebas karbondioksida P*, tambahkan 1 tetes *biru brom timol LP*; dibutuhkan tidak lebih dari 0,2 ml *natrium hidroksida 0,01 N* untuk menghasilkan perubahan warna.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

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

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,011% atau setara dengan 0,31 ml *asam klorida 0,020 N*; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,02% atau setara dengan 0,2 ml *asam sulfat 0,020 N*; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

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

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam perklorat dan Fase gerak Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah kafein dan *Pentoksifilin BPF1* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,7 µg per ml dan 0,35 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pentoksifilin BPF1* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,7 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,35 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kafein dan pentoksifilin tidak kurang dari 10,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan 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, lanjutkan kromatografi hingga lima kali waktu retensi pentoksifilin. Ukur respons semua puncak, kecuali pentoksifilin.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$286C \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Pentoksifilin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak pentoksifilin dalam *Larutan baku*.

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

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

Larutan asam perklorat Buat larutan 1 g *asam perklorat P* dalam 1000 ml air.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam perklorat-asetonitril P-tetrahidrofuran P-metanol P* (80:15:2,5:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah kafein dan *Pentoksifilin BPFi* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,024 mg per ml dan 0,048 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pentoksifilin BPFi* larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *LI* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kafein dan pentoksifilin tidak kurang dari 10,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, pentoksifilin, $C_{13}H_{18}N_4O_3$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

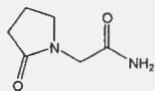
C adalah kadar *Pentoksifilin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Tambahan monografi

PIRASETAM

Piracetam



2-(2-Oksopiperidin-1-il)asetamida [7491-74-9]

$C_6H_{10}N_2O_2$

BM 142,2

Pirasetam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{10}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; menunjukkan polimorfisma.

Baku pembanding *Pirasetam BPFi*, simpan pada suhu 5°.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pirasetam BPFi*. Jika spektrum serapan inframerah zat padat menunjukkan serapan yang berbeda dengan *Pirasetam BPFi*, maka larutkan zat dan *Pirasetam BPFi* dalam etanol *P* kemudian uapkan di atas tangas air. Lakukan penetapan menggunakan residu.

Kejernihan Jernih dan tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung 200 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan menggunakan 1 g zat pada suhu 100°-105° hingga bobot tetap.

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

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 12 ml larutan 2,0 g zat dalam 20 ml air.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; cemaran yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan jumlah cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-kalium fosfat dibasa 1 g per 1000 ml* (10:90). Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat encer P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-air* (10:90).

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 µl *2-pirolidon P*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 1 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Pirasetam BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur

100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji 1 Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 10 ml *Larutan uji 1* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1 "end-capped"* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara pirasetam dan cemarannya A tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; waktu retensi relatif cemarannya A, cemarannya B, cemarannya C, cemarannya D dan pirasetam berturut-turut adalah lebih kurang 1,15; 2,8; 6,3; 0,8 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji 1* ke dalam kromatograf, dan lakukan kromatografi selama delapan kali waktu retensi pirasetam. Rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak kecuali puncak pelarut. Respons puncak cemarannya A, B, C, D yang diperoleh dari *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2*; Respons puncak cemarannya lain yang diperoleh dari *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2*. Abaikan respons puncak cemarannya yang lebih kecil dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku 2*.

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

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 3* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg pirasetam, $C_6H_{10}N_2O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Pirasetam BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku 3*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *f* adalah faktor pengenceran *Larutan uji 2*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya.

Tambahan monografi

TABLET PROMETAZIN HIDROKLORIDA Prometazine Hydrochloride Tablets

Tablet Prometazin Hidroklorida mengandung Prometazin Hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Prometazin Hidroklorida BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. [Catatan Selama pengerjaan lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung zat uji dan baku pembanding, lakukan segera tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau gunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg prometazin hidroklorida, tambahkan 20 ml kloroform *P*, kocok dan saring ke dalam gelas piala. Uapkan kloroform, larutkan residu dengan 40 ml larutan asam klorida *P* (1 dalam 1000) dan masukkan ke dalam corong pisah.

Ke dalam corong pisah kedua larutkan 50 mg Prometazin Hidroklorida BPF1 dengan 40 ml larutan asam klorida *P* (1 dalam 1000). Pada masing-masing larutan tambahkan 2 ml natrium hidroksida *1 N* dan 15 ml karbon disulfida *P*, kocok selama 2 menit. Jika perlu sentrifus untuk memperoleh lapisan bagian bawah yang jernih, lewatkan pada penyaring kering, kumpulkan filtrat dalam labu bertutup. Kurangi volume ekstrak karbon disulfida hingga 4 sampai 5 ml, lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik <261>*, mulai dari "segera ukur serapan...".

Disolusi <1231>

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

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 249 nm, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan larutan baku Prometazin BPF1 yang telah diketahui kadarnya.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan Serbukkan 1 tablet, masukan ke dalam labu tentukur 100-ml tambahkan 50 ml larutan asam sitrat *P* (1 dalam 100), kocok secara mekanik selama 15 menit. Encerkan

dengan larutan asam sitrat P (1 dalam 100) sampai tanda dan sentrifus 50 ml larutan. Pipet beningan setara dengan 5 mg prometazin hidroklorida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan asam sitrat P (1 dalam 100) sampai tanda. Ukur serapan larutan dan larutan baku *Prometazin Hidroklorida BPFi* dalam pelarut yang sama dengan kadar 50 µg per ml. Ukur serapan larutan uji dan larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 298 nm menggunakan larutan asam sitrat (1 dalam 100) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg. prometazin hidroklorida, C₁₇H₂₀N₂S.HCl, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah prometazin hidroklorida dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Prometazin Hidroklorida BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar prometazin hidroklorida dalam µg per ml *Larutan uji*, dari jumlah per tablet seperti yang tertera pada etiket dan tingkat pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Larutan paladium klorida yang didapar Masukkan 500 mg paladium klorida P ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 5 ml asam klorida P dan hangatkan di atas tangas uap. Tambahkan 200 ml air hangat sedikit demi sedikit sambil diaduk sampai larut. Dinginkan dan encerkan dengan air hingga 500 ml dan campur. Pipet 25 ml larutan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 50 ml natrium asetat 1 N dan 48 ml asam klorida 1 N, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 31 mg *Prometazin Hidroklorida BPFi* masukkan ke dalam labu tentukur kaca aktinik rendah 250-ml. Larutkan dalam asam klorida 0,1 N, dan encerkan dengan asam klorida 0,1 N sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 6,25 mg prometazin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah kaca aktinik rendah 125 ml. Tambahkan 20 ml larutan kalium klorida jenuh P, 10 ml natrium hidroksida 1 N dan 10 ml metanol P, ekstraksi tiga kali tiap kali menggunakan 20 ml n-heptana P, saring ekstrak heptana melalui natrium sulfat anhidrat P dan kumpulkan dalam corong pisah kaca aktinik rendah 125ml. Ekstraksi larutan n-heptana tiga kali tiap kali menggunakan 15 ml asam klorida 0,1 N, kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur kaca aktinik rendah 50ml, encerkan dengan asam klorida 0,1 N sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 2 ml *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan asam klorida 0,1 N sebagai blangko ke dalam tabung reaksi secara terpisah. Tambahkan 3 ml

Larutan paladium klorida yang didapar ke dalam setiap tabung reaksi, dan kocok. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 470 nm. Hitung jumlah dalam mg. prometazin hidroklorida, C₁₇H₂₀N₂S.HCl, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

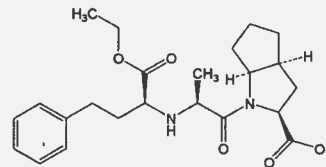
C adalah kadar *Prometazin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Tambahan monografi

RAMIPRIL

Ramipril



(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-karboksi-3-fenilpropil]alanil]oktahidrosiklopenta[b]pirol-2-asam karboksilat, 1-etilester [87333-19-5]

C₂₃H₃₂N₂O₅

BM 416,5

Ramipril mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₃H₃₂N₂O₅, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol.

Baku pembanding *Ramipril BPFi*, *Cemaran A Ramipril BPFi*, [(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(*S*)-2-[(*S*)-1-(metoksikarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oksopropil]-oktahidrosiklopenta [b] pirol - 2 - asam karboksilat], (C₂₂H₃₀N₂O₅ BM 402,48), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Cemaran B Ramipril BPFi*, [(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(*S*)-2-[(*S*)-1-(metiletoksi) karbonil - 3 - fenilpropil] amino] - 1 - oks - o - propil] - oktahidrosiklopenta [b] pirol - 2 - asam karboksilat], (C₂₄H₃₄N₂O₅ BM 430,54), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Cemaran C Ramipril BPFi*, [(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(*S*)-2-[(*S*)-1 - etoksikarbonil - 3 - sikloheksilpropil] amino] - 1 - oksopropil] - oktahidrosiklopenta[b] pirol - 2 - asam

karboksilat], ($C_{23}H_{38}N_2O_5$ BM 422,56), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Cemaran D Ramipril BPFi*, [etil (2S)2 - [(3S, 5aS, 8aS, 9aS) - 3 - metil - 1,4 - diokso-dekahidro-1H-siklopenta [e]pirolo [1,2-a]pirasin-2-il]-4-fenil-butanoat] Ramipril diketopiperazin, ($C_{23}H_{30}N_2O_4$ BM 398,50), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan 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 *Ramipril BPFi*.

Rotasi jenis <1081> Antara $+32,0^\circ$ dan $+38,0^\circ$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan 10 mg per ml larutan zat dalam metanol asam klorida 0,1 M pada suhu 20° .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan dengan tekanan 5 mmHg pada 60° selama 6 jam menggunakan 1 g zat.

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

Paladium Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri serapan* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Pengencer Buat campuran asam nitrat P-air (3:997).

Larutan blangko Timbang lebih kurang 150 mg magnesium nitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg logam paladium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 9 ml asam klorida P dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,02; 0,03 dan 0,05 μg per ml.

Larutan uji Timbang lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Tetapkan sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, pada emisi paladium 247,6 nm, menggunakan spektrofotometri serapan seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Spektrofotometer dilengkapi dengan lampu "hollow" katoda paladium.

Gunakan *Larutan blangko* sebagai blangko. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar dalam μg per ml. Dari kurva yang diperoleh tetapkan kadar paladium, C_p dalam μg per ml.

Hitung persentase paladium dalam zat dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C_p}{C_R} \right)$$

C_R adalah kadar ramipril dalam mg per ml *Larutan uji*.

Senyawa sejenis Masing-masing senyawa sejenis tidak lebih dari 0,5%; cemaran lain tidak lebih dari 0,1%; jumlah cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang lebih kurang 2 g natrium perklorat P larutkan dalam campuran 0,5 ml trietilamin P dan 800 ml air; atur pH hingga $3,6 \pm 0,1$ dengan penambahan asam fosfat P dan tambahkan 200 ml asetonitril P.

Larutan B Timbang lebih kurang 2 g natrium perklorat P larutkan dalam campuran 0,5 ml trietilamin P dan 300 ml air; atur pH hingga $2,6 \pm 0,1$ dengan penambahan asam fosfat P dan tambahkan 700 ml asetonitril P.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 5 μg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFi*, *Senyawa Sejenis A Ramipril BPFi*, *Senyawa Sejenis B Ramipril BPFi*, *Senyawa Sejenis C Ramipril BPFi* dan *Senyawa Sejenis D Ramipril BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. [Catatan *Larutan uji* dipertahankan dalam keadaan dingin sampai saat disuntikkan].

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 μm . Pertahankan suhu kolom pada 65° . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-6	90	10	Isokratik
6-7	90→75	10→25	Gradien linier
7-20	75→65	25→35	Gradien linier
20-30	65→25	35→75	Gradien linier
30-40	25	75	Isokratik
40-45	25→90	75→10	Gradien linier
45-55	90	10	Kesetimbangan kembali

[Catatan Jika perlu, atur perbandingan (75:25) untuk memperoleh eluasi ramipril antara 16 dan 19 menit setelah penyuntikan Larutan baku.]

Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A ramipril dan puncak ramipril tidak kurang dari 3,0; Lakukan kromatografi terhadap Larutan uji dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi ramipril antara 16 dan 19 menit; faktor ikutan puncak ramipril antara 0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. [Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A ramipril, ramipril, senyawa sejenis B ramipril, senyawa sejenis C ramipril dan senyawa sejenis D ramipril berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,0; 1,3; 1,5; dan 1,6].

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 ramipril dalam Larutan baku dan semua respons puncak yang diperoleh dari Larutan uji.

Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dan cemaran yang tidak diketahui dengan rumus:

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

F adalah faktor respons relatif untuk senyawa sejenis; 2,4 untuk senyawa sejenis C ramipril dan 1,0 untuk cemaran lainnya; *C_s* adalah kadar Ramipril BPFi dalam mg per ml Larutan baku; *C_U* adalah kadar ramipril dalam mg per ml Larutan uji; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam Larutan uji; *r_s* adalah respons puncak ramipril dalam Larutan baku.

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

Larutan natrium dodesil sulfat Buat larutan natrium dodesil sulfat 0,1%, atur pH hingga 2,4 ± 0,1 dengan penambahan asam fosfat P, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat campuran Larutan natrium dodesil sulfat-asetonitril P (55:45). Atur pH hingga 2,75 ± 0,1 dengan penambahan asam fosfat P, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Ramipril BPFi, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Ramipril BPFi dan Senyawa Sejenis A Ramipril BPFi, larutkan dan encerkan dengan Fase

gerak hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2 mg per ml dan 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dengan 10 ml asetonitril P. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1, laju alir lebih kurang 1,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: resolusi, *R*, antara puncak ramipril dan puncak senyawa sejenis A ramipril tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom ditentukan dari puncak ramipril tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis 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.

Hitung jumlah dalam mg, ramipril, C₂₃H₃₂N₂O₅ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

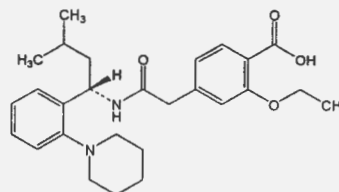
C adalah kadar Ramipril BPFi dalam mg per ml Larutan baku; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan monografi

REPAGLINIDA

Repaglinide



(+)-2-Etoksi-α-[[[(S)-α-isobutyl-o-piperidinobenzil] karbamoil]-p-asam toluat [135062-02-1].

C₂₇H₃₆N₂O₄

BM 452,59

Repaglinida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₂₇H₃₆N₂O₄ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Padatan putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam metanol.

Baku pembanding *Repaglinida BPFi*, tidak boleh dikeringkan. *Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFi*; Garam[(S)-3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butilamin, N-asetil-L-glutamat] (C₁₆H₂₆N₂.C₇H₁₁N₅ BM 435,6), tidak boleh dikeringkan. *Senyawa Sejenis B Repaglinida BPFi*; [asam 3-etoksi-4-etoksikarbonilfenilasetat] (C₁₃H₁₆O₅ BM 252,27) tidak boleh dikeringkan. *Senyawa Sejenis C Repaglinida BPFi*; [asam (S)-2-etoksi-4-[2-[[2-fenil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]etil]amino]-2-oksoetil] benzoat] (C₃₉H₃₄N₂O₄ BM 486,61) tidak boleh dikeringkan.

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 *Repaglinida BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam metanol P 25 µg per ml menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Repaglinida BPFi*.

Rotasi jenis <1081> Antara +6,3° dan +7,3°; lakukan penetapan pada suhu 20°, menggunakan larutan 50 mg per ml dalam metanol P.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 0,7%; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Analisis Termal* <741>. Tetapkan persentase zat yang mudah menguap dengan analisis termogravimetri pada alat yang telah dikalibrasi. Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat panaskan antara 30° dan 210° dengan kenaikan suhu 10° per menit dan dialiri nitrogen P 200 ml per menit. Dari termogram yang diperoleh tetapkan jumlah susut bobot antara suhu 30° dan 200°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan pada suhu 600° ± 25°.

Logam berat <231> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan kalium fosfat monobasa P (3 dalam 1000). Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan natrium hidroksida I N, saring dan awadarakan.

Larutan B Gunakan metanol P, saring dan awadarakan.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Repaglinida BPFi*, *Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFi*, *Senyawa Sejenis B Repaglinida BPFi*, *Senyawa Sejenis C Repaglinida BPFi*, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml *Repaglinida BPFi* dan lebih kurang 100 µg per ml masing-masing baku senyawa sejenis.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan baku Pipet 0,1 ml Larutan uji ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	50	50	Keseimbangan
0-2	50→30	50→70	Gradien linier
2-8	30	70	Isokratik
8-12	30→5	70→95	Gradien linier
12-15	5	95	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B repaglinida, senyawa sejenis C repaglinida, repaglinida dan senyawa sejenis A repaglinida berturut-turut lebih kurang 0,3; 0,9; 1,0 dan 1,6. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 10%.

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

Hitung persentase masing-masing cemaran selain senyawa sejenis A repaglinida, dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; *r_s* adalah respons puncak repaglinida dari Larutan baku. Untuk senyawa sejenis A repaglinida, gunakan rumus yang sama dikalikan dengan 2.

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

Dapar Buat larutan kalium fosfat monobasa P (1 dalam 1000) dan atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran metanol P-Dapar (80:20), saring dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian

menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Repaglinida BPF1* dan *Senyawa Sejenis B Repaglinida BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 500 µg per ml dan 40 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Repaglinida BPF1*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan dengan *metanol P* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 500 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *LI*. Pertahankan suhu kolom pada 45° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif repaglinida dan senyawa sejenis B repaglinida berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 0,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam 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 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Repaglinida BPF1* 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.

Tambahan monografi

TABLET REPAGLINIDA

Repaglinide Tablets

Tablet Repaglinida mengandung Repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Repaglinida BPF1*, tidak boleh dikeringkan. *Senyawa Sejenis A Repaglinida BPF1*, Garam[(S)-3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butilamin, N-asetil-L-glutamat] ($C_{16}H_{26}N_2 \cdot C_7H_{11}N_5$ BM 435,6), tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran toluena *P-metilen klorida P-metanol P* (2:2:1)

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg repaglinida, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 10 ml campuran *metanol P-metilen klorida P* (1:1), kocok selama 15 menit dan sentrifus.

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 pH 5,0* yang dibuat dengan mencampur 10,2 g *asam sitrat monohidrat P* dan 18,16 g *natrium fosfat dibasa dihidrat P* dengan 1000 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{27}H_{36}N_2O_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* (1,5 dalam 1000), atur pH hingga 2,3 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar fosfat-metanol P* (49:40:11).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 22 mg *Repaglinida BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml ketiga, tambahkan 25 ml *metanol P*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluorometri pada panjang gelombang eksitasi 244 nm dan panjang gelombang emisi 348 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *LI* dengan ukuran partikel 10 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , lebih kurang 1,8; faktor ikutan antara 0,5 dan 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{27}H_{36}N_2O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam menggunakan 2 g serbuk tablet yang ditimbang saksama.

Kemurnian kromatografi Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat pH 4,0, Dapar fosfat pH 2,5, Pengencer, Fase gerak, Larutan baku 1, Larutan baku 2, Larutan uji dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku 3 Pipet 2,5 ml *Larutan baku 2* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fotodiode "array" 210 nm dan kolom 4,0 mm x 6 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, untuk repaglinida dan senyawa sejenis A repaglinida berturut-turut lebih kurang 4,9 dan 1,2; resolusi, *R*, antara dua puncak tidak kurang dari 7,0; dan faktor ikutan antara 0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 3*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam bagian tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak repaglinida dalam *Larutan baku 2*.

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

Dapar fosfat pH 4,0 Buat larutan amonium fosfat monobasa P (2 dalam 1000) dan atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam fosfat P.

Dapar fosfat pH 2,5 Buat larutan amonium fosfat monobasa P (2 dalam 1000) dan atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Pengencer Buat campuran metanol P-Dapar fosfat pH.4,0 (7:3).

Fase gerak Buat campuran metanol P-Dapar fosfat pH 2,5 (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Repaglinida BPF1*, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 800 µg per ml.

Larutan baku 2 Pipet 5 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Repaglinida BPF1*, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku 1*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Masukkan 8 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml. Aduk selama 20 menit dengan pengaduk magnetik dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fotodiode "array" 245 nm dan kolom 4,0 mm x 6 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir 1 ml per menit.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, untuk repaglinida dan senyawa sejenis A repaglinida berturut-turut lebih kurang 4,9 dan 1,2; resolusi, *R*, antara dua puncak tidak kurang dari 7,0; dan faktor ikutan antara 0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2*, dan rekam 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 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama.

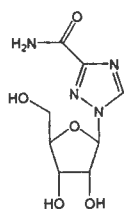
Hitung jumlah dalam mg, repaglinida, C₂₇H₃₆N₂O₄ dalam masing-masing tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{VC}{8} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

V adalah volume dalam ml *Pengencer* dalam *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Repaglinida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku 2*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan monografi
RIBAVIRIN
Ribavirin



1-β-D-Ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-karboksamida

[36791-04-5]

C₈H₁₂N₄O₅

BM 244,20

Ribavirin mengandung tidak kurang dari 98,9% dan tidak lebih dari 101,5% C₈H₁₂N₄O₅, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol absolut.

Baku pembanding *Ribavirin BPF1*, tidak boleh dikeringkan, 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 *Ribavirin BPF1*.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-amonium klorida 0,1 M* (9:2).

Penampak bercak Buat campuran *anisaldehida P-asam sulfat P-asam asetat glasial P-etanol P* (0,5:0,5:0,1:9)

Larutan uji 10 mg per ml.

Prosedur Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Biarkan lempeng mengering di udara selama 15 menit. Tandai bercak pada kromatogram dengan menyemprotkan *Penampak bercak*. Panaskan pada 110° selama 30 menit dan tandai bercak pada kromatogram.

Rotasi jenis <1081> Antara -33,5° dan -37,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung 10 mg per ml pada suhu 20°.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50) dengan penambahan 0,2 ml *kalium klorida jenuh P* setiap 50 ml larutan.

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

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

Kemurnian kromatografi Masing-masing puncak cemaran tidak lebih dari 0,25% dan jumlah puncak cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak kecuali puncak pelarut. Hitung persentase masing-masing puncak, kecuali puncak pelarut dan puncak ribavirin dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing puncak dan r_U adalah jumlah semua respons puncak kecuali puncak pelarut.

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

Fase gerak Atur pH air hingga 2,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam sulfat P*.

Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ribavirin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 25 µg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *Fase gerak*, goyang dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 207 nm dan kolom 7,8 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L17*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 65° ± 0,5°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,7 dan 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%.

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, ribavirin, $C_8H_{12}N_4O_5$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

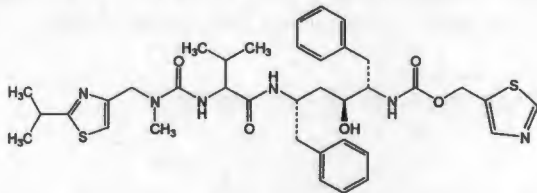
C adalah kadar Ribavirin BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ribavirin dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan monografi

RITONAVIR

Ritonavir



5- Tiazolilmetil [(α S)- α -[(1S,3S)-1-hidroksi-3-[(2S)-2-[3-[(2-isopropil-4-tiazolil)metil]-3-metihureido-3-metilbutiramido]-4-fenilbutil]fenetil]karbamat

[155213-67-5]

$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

BM 720,94

Ritonavir mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol dan dalam metilen klorida; sangat sukar larut dalam asetonitril; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding Ritonavir BPF1, Campuran Senyawa Sejenis Ritonavir BPF1.

Identifikasi

A. Larutkan 50 mg zat dalam 1 ml kloroform P. Teteskan 1 tetes larutan pada permukaan cakram kalium bromida P atau natrium klorida P dan uapkan hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Ritonavir BPF1.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji dalam rentang 2% dari waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Difraksi sinar X <811> Pola difraksi sinar X sesuai dengan Ritonavir BPF1, jika bahan obat digunakan untuk sediaan obat bentuk padat.

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

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

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

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

Senyawa sejenis [Catatan Ritonavir bersifat sensitif terhadap alkali. Semua peralatan gelas sebelum digunakan harus dibilas terlebih dahulu dengan air untuk menghilangkan kontaminasi sisa deterjen]. Cemaran E dan cemaran O tidak lebih dari 0,3%; cemaran T tidak lebih dari 0,2%; cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M, Pengencer, Larutan A, Larutan B dan Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku antara Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku identitas ritonavir Timbang saksama lebih kurang 50 mg Campuran Senyawa Sejenis Ritonavir BPF1 dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5 ml Larutan baku antara ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda. [Catatan Larutan dapat digunakan selama 48 jam jika disimpan pada suhu ruang].

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. 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 μ m. Pertahankan suhu kolom pada 60 $^{\circ}$. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram seperti di bawah ini:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	Kesetimbangan
0-60	100	0	Isokratik
60-120	100 \rightarrow 0	0 \rightarrow 100	Gradien
120,1	0 \rightarrow 100	100 \rightarrow 0	Gradien
120,1-155	100	0	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* selama 40 menit dan *Larutan uji* selama 155 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku identitas ritonavir* dan *Larutan baku*. Rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi ritonavir antara 30 dan 35 menit; resolusi, *R*, antara cemaran E dan cemaran F (lihat *Tabel*) dalam *Larutan baku identitas ritonavir* tidak kurang dari 1,0; perbandingan puncak (*H_p*) terhadap lembah (*H_v*) dan cemaran N tidak kurang dari 1; faktor kapasitas, *k'*, puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* tidak kurang dari 13; efisiensi kolom puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis. Faktor ikutan puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* antara 0,8 dan 1,2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Pengencer*, *Larutan baku*

identitas ritonavir, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$0,0025 \left(\frac{W_S}{W_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right) \left(\frac{1}{F} \right) P$$

W_S adalah bobot *Ritonavir BPFi* dalam mg *Larutan baku*; *W_U* adalah bobot zat yang digunakan untuk *Larutan uji* dalam mg; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_S* adalah respons puncak ritonavir rata-rata yang diperoleh dari 6 kali penyuntikan *Larutan baku*. *F* adalah faktor respons untuk cemaran (seperti yang tertera pada *Tabel*) dan *P* adalah kemurnian *Ritonavir BPFi* dalam persen.

Tabel. Perkiraan Waktu Retensi Relatif (WRR) yang diketahui pada Cemaran sejenis

Identitas cemaran	Cemaran	Faktor respons	WRR
A+B	Campuran 2,4 "Wing acid" dan monoasil valin	-	0,07
C	Monoasilasetamid	-	0,15
D	5-"Wing" diasil	1,37	0,24
E	Cemaran oksidasi	-	0,36
F	Produk hidrolisa asam	0,73	0,39
G	Ritonavir hidroperoksida	-	0,45
H	Produk dari asam/basa	0,76	0,47
I	Analog etil	-	0,64
J+K	Campuran Boc-monoasil dan monoasil isobutil karbamat	0,74	0,81
L	Produk Siklisasi basa	0,53	0,87
M	Ester 2,4 "Wing" isobutil	-	0,94
N	Isomerregio	-	1,05
O	Isomer #2	-	1,11
P	Di- monoasil urea # 2	-	1,14
Q	Isomer #4	-	1,23
R	Isomer # 1	-	1,32
S	Di- monoasil valin urea	-	1,62
T	2,4 - "Wing" diasil	0,73	2,87
U	Cemaran Triasil	-	3,20

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

Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M Larutkan lebih kurang 8,2 g kalium fosfat monobasa P dalam 2000 ml air. Saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Pengencer Buat campuran *Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M-asetonitril P* (1:1), saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Larutan A Buat campuran *Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (tanpa penghambat)-*n-butanol P* (69:18:8:5).

Larutan B Buat campuran *asetonitril P- Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M-tetrahidrofuran P* (tanpa penghambat)-*n-butanol P* (47:40:8:5)

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Karena waktu retensi dan selektivitas sangat tergantung pada komposisi fase gerak, maka pengukuran volume harus dilakukan dengan teliti. Aliran gas helium P yang berlebihan atau terus menerus harus dihindari. Simpan fase gerak dalam wadah tertutup rapat jika tidak digunakan].

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Ritonavir BPFi* dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. [Catatan *Larutan ini dapat disimpan dalam lemari pendingin selama 5 hari*].

Larutan baku antara Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 25 ml *Larutan baku antara* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji* yang dibuat seperti yang tertera pada uji *Senyawa sejenis* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji* selama 40 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k , puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* tidak kurang dari 13; efisiensi kolom puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis. Faktor ikutan puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* antara 0,8 dan 1,2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang dari *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung persentase ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{W_S}{W_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) P$$

W_S adalah bobot *Ritonavir BPFi* dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; W_U adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ritonavir dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. P adalah kemurnian *Ritonavir BPFi* dalam persen. Hitung persentase ritonavir anhidrat, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ dengan rumus:

$$\frac{100 A}{(100 - B)}$$

A adalah persentase ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ yang dihitung seperti tersebut di atas dan B adalah kadar air dalam persen.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu antara 5° dan 30°.

Tambahan monografi TABLET SALBUTAMOL Salbutamol Tablets

Tablet Salbutamol mengandung Salbutamol Sulfat, $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, setara dengan Salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Salbutamol Sulfat BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A* yang diperoleh pada penetapan *Senyawa sejenis*.

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 4 mg salbutamol dengan 10 ml air dan saring: filtrat menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{21}NO_3$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 100 μ l *Larutan uji* yang telah disaring melalui penyaring nilon 0,45 μ m ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_{13}H_{21}NO_3$, yang terlarut dengan membandingkan respons puncak filtrat *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Jika perlu lakukan pengenceran terhadap *Larutan baku* menggunakan campuran air-metanol P (6:4) hingga kadar yang sesuai dengan kadar *Larutan uji*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{21}NO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat campuran metil isobutilketon P -isopropil alkohol P -etil asetat P -air-amonium hidroksida P (50:45:35:18:3).

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 48 mg salbutamol, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 60 ml etanol encer P (1 dalam 2) dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Saring campuran, cuci penyaring dengan sedikit etanol P , gabungkan etanol pencuci dengan

filtrat. Uapkan filtrat hingga kering di bawah tekanan rendah pada suhu di bawah 40°. Larutkan residu sescmpurna mungkin dalam 2 ml air.

Larutan baku Buat larutan *Salbutamol Sulfat BPF1* dalam air dengan kadar lebih kurang 0,580 mg per ml (*Larutan baku 1*); 0,218 mg per ml (*Larutan baku 2*) dan 0,073 mg per ml (*Larutan baku 3*) setara dengan berturut-turut lebih kurang 0,483 mg; 0,183 mg dan 0,061 mg salbutamol.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µl, *Larutan uji*, *Larutan baku 1*, 2 dan 3 pada lempeng kromatografi yang dilapisi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 17 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan di udara. Semprot dengan 3-metil-2-benzotiazolinon hidrazon hidroklorida LP, kemudian semprot dengan amonium kalium besi (III) sianida LP dan terakhir disemprot kembali dengan 3-metil-2-benzotiazolinon hidrazon hidroklorida LP. Amati adanya bercak sekunder pada garis rambat *Larutan uji*, bandingkan dengan bercak pada *Larutan baku 1,2* dan 3. Bercak sekunder *Larutan uji* yang paling besar tidak lebih intensif dan lebih besar daripada bercak utama *Larutan baku 1* (2,0%). Bercak sekunder lain *Larutan uji* tidak lebih intensif dan lebih besar dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,75%). Tidak lebih dari dua bercak sekunder lain *Larutan uji* sama ukuran atau intensitasnya dengan bercak utama *Larutan baku 3* (0,25%). Jumlah intensitas dari semua bercak sekunder *Larutan uji* tidak lebih dari 3,5%.

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

Asam asetat 1% Encerkan 20 ml asam asetat glasial P dengan air hingga 2000 ml.

Fase gerak Larutkan 1,13 g natrium 1-heksanasulfonat P dalam 1200 ml air, tambahkan 12 ml asam asetat glasial P dan campur. Buat campuran larutan ini dengan metanol P (6:4), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Salbutamol Sulfat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 60 ml Asam asetat 1%, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan campuran air-metanol P (6:4) sampai tanda.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara lebih kurang 50 mg salbutamol ke dalam labu tentukur 2000-ml. Tambahkan 1200 ml Asam asetat 1%, kocok secara mekanik selama 45 menit, sonikasi selama 10 menit, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan metanol P sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi LI. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; faktor ikutan 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 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, salbutamol, C₁₃H₂₁NO₃ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right) (2) \left(\frac{239,31}{576,70} \right)$$

2000 adalah volume dalam ml *Larutan uji*; C adalah kadar *Salbutamol Sulfat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 2 adalah jumlah molekul salbutamol yang dilepas dari setiap molekul salbutamol sulfat; 239,31 dan 576,70 berturut-turut adalah bobot molekul salbutamol dan salbutamol sulfat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan dalam suhu ruang terkontrol.

Tambahan monografi SEFAKLOR UNTUK SUSPENSII ORAL Cefaclor for Oral Suspension

Sefaklor untuk suspensi oral merupakan campuran kering dari Sefaklor dengan satu atau lebih dapar yang sesuai, pewarna, bahan tambahan, larutan pengencer dan perisa. Mengandung Sefaklor, C₁₅H₁₄ClN₃O₄S, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefaklor BPF1*, tidak boleh dikeringkan. Untuk penetapan kuantitatif lakukan penetapan kadar air dalam persentase (W) secara titrimetri pada saat akan digunakan.

Jika dalam perhitungan rumus memerlukan faktor koreksi gunakan P = 1000 – 10W. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan dalam lemari pendingin. *Isomer 3-Delta Sefaklor BPF1*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pembeku.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk kemasan padat dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,0; menggunakan suspensi yang dikonstitusi seperti yang tertera pada etiket.

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

Senyawa sejenis Masing-masing senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut, Larutan blangko, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Sefaklor*.

Larutan uji Konstitusikan sefaklor untuk suspensi oral seperti yang tertera pada etiket. Pindahkan dengan saksama sejumlah suspensi oral yang sudah dikocok dan bebas dari gelembung udara yang setara dengan 50 mg sefaklor ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dalam *Pelarut*, jika perlu lakukan sonikasi sampai larut. Hindari pemanasan. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, dan saring. Gunakan *Larutan uji* dalam waktu 3 jam bila disimpan pada suhu ruang, atau dalam waktu 20 jam bila disimpan pada lemari pendingin.

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

Hitung jumlah dalam mg, masing-masing senyawa sejenis dalam sefaklor untuk suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$0,01CP \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Sefaklor BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi dalam µg per mg *Sefaklor BPF1*; *r_i* adalah respons puncak senyawa sejenis yang ditentukan dalam *Larutan uji*; dan *r_s* adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan baku*. Abaikan puncak yang kurang dari 0,1%.

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

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaklor*.

Larutan uji Konstitusikan sefaklor untuk suspensi oral seperti yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah suspensi yang baru dikonstitusikan segar dan bebas dari gelembung udara, encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml. Jika perlu kocok agar sefaklor larut dan saring.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaklor*.

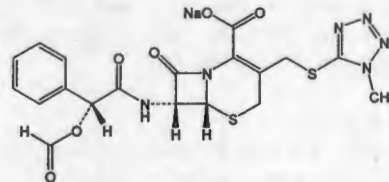
Hitung jumlah dalam mg sefaklor, C₁₅H₁₄ClN₃O₄S, dalam sefaklor untuk suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$V_U \left(\frac{W_S}{50} \right) \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

V_U adalah volume akhir dalam ml *Larutan uji*, dan ketentuan lain seperti tertera pada *Sefaklor*; *W_S* adalah bobot dalam mg sefaklor yang digunakan dalam *Larutan uji*; *P* adalah potensi *Sefaklor BPF1* dalam µg per mg; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan monografi SEFAMANDOL NAFAT Cefamandole Nafate



Natrium(6R,7R)-7-(R)-mandelamido-3-[[[(metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-ena-2-karboksilat format (ester)] [42540-40-9]
C₁₉H₁₇N₆NaO₆S₂ BM 512,50

Sefamandol Nafat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 810 µg dan tidak lebih dari 1000 µg Sefamandol, C₁₈H₁₈N₆O₅S₂ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding Sefamandol Nafat BPF1, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya, dalam tempat dingin. *Endotoksin BPF1*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Buat campuran *etil asetat P-aseton P-asam asetat glasial P-air* (5:2:1:1) sebagai fase gerak. *Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl larutan dalam fase gerak yang mengandung (1) zat uji 10 mg per ml dan (2) *Sefamandol Nafat BPF1* 10 mg per ml pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak tidak kurang dari 30 menit dan biarkan fase gerak merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Amati bercak dibawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm, harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

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

Syarat lain Jika pada etiket tertera sefamandol nafat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Sefamandol Nafat untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera sefamandol nafat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Sefamandol Nafat Untuk Injeksi*.

Penetapan kadar

Dapar pH 2,3 Larutkan 3,6 g *Natrium fosfat dibasa anhidrat P*, 39,4 g *asam sitrat monohidrat P* dan 70,8 g *kalium klorida P* dalam air hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Sefamandol Nafat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 4 ml air. Segera sebelum digunakan tambahkan 30,0 ml *Dapar pH 2,3*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 12 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 4 ml air. Segera sebelum digunakan tambahkan 30,0 ml *Dapar pH 2,3* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Masukkan sejumlah *Larutan uji* ke dalam sel polarograf. Lakukan deaerasi selama 5 menit dengan mengalirkan gas *nitrogen P* pada larutan, dan alihkan aliran nitrogen ke permukaan luar. Masukkan elektroda merkuri tetes yang sesuai dengan polarograf seperti tertera pada *Polarografi* <1161> yang dapat mengukur arus listrik sebesar 0,5 mikroamper atau secukupnya untuk mempertahankan pada skala respons, gunakan kapiler ukuran sedang dan kecepatan 1 tetes per detik. Rekam polarogram pada daerah potensial dari -0,3 volt sampai -1,05 volt menggunakan elektroda pembanding kalomel jenuh dan elektroda penghitung kawat platina. Tetapkan puncak tertinggi dalam mikroamper, tinggi puncak merupakan jarak tegak lurus dari ekstrapolasi dasar terhadap titik tertinggi dari puncak yang

dibandingkan terhadap rentang arus dengan skala penuh. Dengan cara yang sama tetapkan puncak arus *Larutan baku*.

Hitung jumlah dalam µg sefamandol, $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$P \left(\frac{W_S}{W_U} \right) \left(\frac{i_U}{i_S} \right)$$

P adalah potensi dalam µg sefamandol per mg *Sefamandol Nafat BPF1*; W_U dan W_S berturut-turut adalah jumlah sefamandol nafat dalam mg yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; i_U dan i_S berturut-turut adalah arus puncak dalam mikroamper dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Bila akan digunakan untuk sediaan injeksi, pada etiket harus tercantum steril atau harus ditujukan untuk proses selanjutnya selama pembuatan sediaan injeksi.

Tambahan monografi

SEFAMANDOL NAFAT UNTUK INJEKSI Cefamandole Nafate for Injection

Sefamandol Nafat untuk injeksi adalah campuran steril Sefamandol Nafat dalam satu atau lebih dapar yang sesuai. Mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 810 µg dan tidak lebih dari 1000 µg per mg sefamandol, $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas natrium karbonat. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefamandol Nafat BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya, dalam tempat dingin. *Endotoksin BPF1*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti yang tertera pada *Injectiones*.

Identifikasi Lakukan seperti yang tertera pada *Identifikasi* dalam *Sefamandol Nafat*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit Endotoksin FI per mg sefamandol.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan Membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat; lakukan penetapan pada setiap wadah menggunakan cara *Penetapan kadar 1* atau *Penetapan kadar 2* atau keduanya.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan setelah 30 menit pembuatan larutan yang mengandung sefamandol 100 mg per ml.

Air <1031> Metode 1 Tidak lebih dari 3,0%.

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

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injectiones*.

Penetapan kadar

Dapar pH 2,3 dan Larutan baku Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefamandol Nafat*.

Larutan uji 1 (Jika sediaan dalam wadah dosis tunggal) Konstitusikan sefamandol nafat untuk injeksi dengan sejumlah volume air yang diukur saksama yang sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Keluarkan semua isi wadah menggunakan jarum hipodermik dan siring, encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 30,0 ml *Dapar pH 2,3*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 2 (Jika pada etiket tertera jumlah sefamandol dalam volume larutan yang diberikan). Konstitusikan sefamandol nafat untuk injeksi dengan sejumlah volume air yang diukur saksama yang sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume larutan terkonstitusi, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 30,0 ml *Dapar pH 2,3*; encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 3 Timbang saksama sejumlah sefamandol nafat untuk injeksi, lakukan seperti yang tertera pada *Larutan baku* dalam *Sefamandol Nafat*. Tetapkan kandungan natrium karbonat secara terpisah menggunakan 1 g sefamandol nafat untuk injeksi yang ditimbang saksama, larutkan dalam 100 ml air. Tambahkan *jingga metil LP*, titrasi dengan *asam sulfat 0,2 N LV*.

1 ml asam sulfat 0,2 N setara dengan 10,60 mg Na_2CO_3 .

Prosedur Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Prosedur* dalam *Sefamandol Nafat*.

Hitung jumlah dalam mg sefamandol, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$ dalam larutan terkonstitusi dengan rumus :

$$(CP) \left(\frac{L}{1000D} \right) \left(\frac{i_U}{i_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefamandol Nafat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg bagian larutan terkonstitusi yang tertera pada etiket yang digunakan; *D* adalah kadar sefamandol dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji*.

Hitung kadar sefamandol dalam μg per ml dalam sefamandol nafat untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{i_U}{i_S} \right)$$

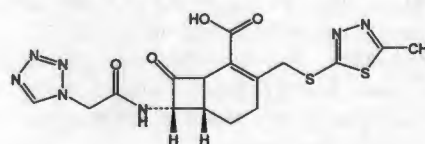
W adalah jumlah dalam mg sefamandol nafat untuk injeksi yang digunakan dalam tiap ml *Larutan uji 3*, dan ketentuan lain seperti yang ditetapkan di dalamnya. Jika uji *Keseragaman kandungan <911>* yang telah dilakukan menggunakan *Prosedur untuk keseragaman kandungan*, gunakan rata-rata penetapan tersebut sebagai harga *Penetapan kadar*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah padatan steril seperti yang tertera pada *Injectiones*.

Tambahan monografi

SEFAZOLIN

Cefazolin



(6*R*,7*R*)-3-[[[5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]metil]-8-okso-7-[2-1*H*-tetrazol-1-il]asetamido]-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0] ok-2-en-2-asam karboksilat [25953-19-9]

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_3$

BM 454,51

Sefazolin mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0% $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih, tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam dimetilformamida dan dalam piridin; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol, dalam metanol dan dalam air; sangat sukar larut dalam etil asetat, dalam isopropil alkohol, dan dalam metil isobutil keton; praktis tidak larut dalam benzena

dalam kloroform, dalam eter dan dalam metilena klorida.

Baku pembanding Sefazolin BPFI, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan pada tempat yang dingin.

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

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.

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

Dapar pH 3,6 Timbang 0,900 g natrium fosfat dibasa anhidrat P dan 1,298 g asam sitrat monohidrat P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar pH 7,0 Timbang 5,68 g natrium fosfat dibasa anhidrat P dan 3,63 g kalium fosfat monobasa P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 3,6-asetonitril P* (9:1). Saring melalui penyaring membran dengan porositas 10 µm atau lebih kecil, dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Timbang 750 mg asam salisilat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml larutkan dengan 10 ml metanol P, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg Sefazolin BPFI masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 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*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam salisilat dan sefazolin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, R antara puncak analit dan baku internal tidak

kurang dari 4,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 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 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, sefazolin, C₁₄H₁₄N₈O₄S₃ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Sefazolin BPFI dalam mg per ml *Larutan baku*, dihitung terhadap zat anhidrat, R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefazolin terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan monografi INJEKSI SEFAZOLIN Cefazolin Injection

Injeksi Sefazolin adalah larutan steril Sefazolin dan Natrium bikarbonat dalam pelarut yang mengandung satu atau lebih senyawa pengatur tonisitas yang sesuai. Mengandung Sefazolin, C₁₄H₁₄N₈O₄S₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Sefazolin BPFI, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan pada tempat yang dingin; *Endotoksin BPFI*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit *Endotoksin BPFI* per mg sefazolin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Bahan Partikulat <751> Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

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

Dapar pH 3,6, Dapar pH 7,0, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Sefazolin*.

Larutan uji Biarkan satu wadah injeksi dalam suhu ruang hingga mencair. Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg sefazolin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar Sefazolin*.

Hitung jumlah dalam mg sefazolin, $C_{14}H_{14}N_6O_4S_3$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{1000C}{V} \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Sefazolin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*, *V* adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefazolin terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk injeksi seperti yang tertera pada *Injectiones*. Simpan dalam keadaan beku.

Penandaan Memenuhi persyaratan untuk penandaan *Injectiones*. Etiket menyatakan bahwa injeksi harus dikeluarkan pada saat akan digunakan. Tuliskan kondisi-kondisi untuk penyimpanan hasil larutan yang sesuai dan petunjuk bahwa larutan tidak boleh dibekukan.

Tambahan monografi 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]ok-2-ene-2-asam karboksilat [27164-46-1]

$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$

BM 476,49

Sefazolin natrium mengandung tidak kurang dari 89,1% dan tidak lebih dari 110,1%, $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih, praktis tidak berbau, serbuk hablur atau padatan putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air, dalam *salin LP*, dan dalam larutan dekstrosa; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Sefazolin BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan pada tempat yang dingin; *Endotoksin BPFi*, [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi*] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat dalam *natrium bikarbonat* 0,1 M (20 µg per ml) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sefazolin Natrium BPFi*.

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

C. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Rotasi jenis <1081> Antara -10° dan -24° ; 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 100 mg per ml.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 6,0%.

Syarat lain Jika pada etiket tertera sefazolin natrium steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas <71>* dan *Endotoksin Bakteri <201>* seperti yang 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 yang tertera pada *Sefazolin untuk injeksi*.

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

Dapar pH 3,6, Dapar pH 7,0, Fase gerak Larutan baku internal, Larutan baku, Sistem kromatografi, buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefazolin*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefazolin*.

Hitung jumlah dalam mg sefazolin natrium, $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{476,49}{454,51}\right)(1000C)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

476,49 dan 454,51 berturut-turut adalah bobot molekul dari sefazolin natrium dan sefazolin; *C* adalah kadar *Sefazolin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara sefazolin natrium terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan monografi

SEFTAZIDIM UNTUK INJEKSI Ceftazidime for Injection

Seftazidim untuk Injeksi adalah campuran steril Seftazidim steril dan Natrium karbonat atau Arginin. Mengandung Seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 105,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan dan natrium karbonat bebas basa atau arginin bebas basa, dan mengandung Seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *L-Arginin BPFi*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat; *Delta-3-Isomer Seftazidim BPFi*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku; *Seftazidim Pentahidrat BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, udara dan kelembaban, dalam lemari pembeku; *Endotoksin BPFi* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

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

B. Larut dalam asam klorida 1 N, membentuk gas tidak berwarna yang bila dilewatkan ke dalam kalsium hidoksida LP akan segera terbentuk endapan putih.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,1 unit Endotoksin FI per mg seftazidim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Prosedur* menggunakan *Penyaringan membran* dalam *Uji sterilitas*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg seftazidim per ml dalam wadah tertutup rapat, tetapi tidak mengurangi tekanan dalam wadah ketika mengisiskan larutan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 12,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 25° selama 4 jam menggunakan 300 mg zat. Jika mengandung arginin penyusutan tidak lebih dari 12,5%. Jika mengandung natrium karbonat penyusutan tidak lebih dari 13,5%. Jika mengandung arginin gunakan persentase penyusutan, *m*, untuk menghitung zat yang telah dikeringkan dan arginin bebas basa, hasil *Larutan uji 1* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Jika mengandung natrium karbonat, panaskan residu dalam hampa udara pada suhu 100° dan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam dan hitung persentase total penyusutan bobot. Gunakan persentase penyusutan, *m*, untuk menghitung zat yang telah dikeringkan dan basa bebas natrium karbonat, hasil *Penetapan kadar 1* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat untuk injeksi volume kecil.

Natrium karbonat (jika ada)

Larutan kalium klorida Larutkan 19,07 g kalium klorida P dalam air hingga 1000 ml larutan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah natrium klorida P yang telah dikeringkan pada 105° selama 2 jam dan larutkan dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 14 µg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji 1* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar natrium karbonat lebih kurang 12,5 µg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan blangko Pipet 10 ml *Larutan kalium klorida* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi natrium 589 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu "hollow" katoda dan pembakar asetilena P-udara, gunakan *Larutan blangko* sebagai blangko

Hitung persentase natrium karbonat, Na₂CO₃ dalam bagian injeksi dengan rumus :

$$\left(\frac{105,99}{116,88}\right)\left(\frac{0,1C}{M}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

105,99 adalah bobot molekul natrium karbonat; 116,88 adalah 2 kali bobot molekul natrium klorida; *C* adalah kadar natrium klorida dalam µg per ml *Larutan baku*; *M* adalah kadar *Seftazidim BPFI* untuk injeksi dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot mg seftazidim untuk injeksi yang digunakan dan tingkat pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Gunakan persentase ini untuk penghitungan zat yang telah dikeringkan dan natrium karbonat bebas basa, seperti yang tertera pada *Larutan uji 1* dalam *Penetapan kadar*.

Piridina Tidak lebih dari 0,4% piridina yang diperoleh dari seftazidim yang mengandung natrium karbonat dan tidak lebih dari 0,3% seftazidim yang mengandung arginin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 300 ml *asetonitril P* dan 100 ml *amonium fosfat monobasa 0,25 M*, encerkan dengan air hingga 1000 ml dan atur pH hingga 7,0 ± 0,1 dengan penambahan *amonium hidroksida P*. Saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7 Timbang 5,68 g *natrium fosfat dibasa P* dan 3,63 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 250 mg *piridina P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum penetapan pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Dapar pH 7* sampai tanda. Larutan ini mengandung piridina lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 660 mg seftazidim untuk injeksi yang baru dikeluarkan dari wadahnya, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Dapar pH 7* sampai tanda. Simpan larutan ini di tempat dingin dan gunakan dalam waktu 1 jam.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang 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* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak piridina.

Hitung persentase piridina dalam zat dengan rumus :

$$10\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar piridina dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot seftazidim untuk injeksi yang digunakan dalam mg; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak piridina *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Arginin (jika ada) Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,15 g *amonium fosfat monobasa P* dalam lebih kurang 800 ml air. Atur pH hingga 2,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Buat campuran *asetonitril P*-larutan ini (750:250), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Seftazidim Pentahidrat BPFI* dan *L-Arginin BPFI* larutkan dalam air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah seftazidim untuk injeksi, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 206 nm dan prakolom saturator 4,6 mm x 50 cm berisi bahan pengisi *L27*, dan kolom analitik 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L20*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara puncak seftazidim dan arginin tidak kurang dari 6,0; dan faktor ikutan untuk puncak arginin tidak lebih dari 4,0.

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 persentasi arginin, $C_6H_{14}N_4O_2$, dalam zat dengan rumus:

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

C_s adalah kadar *L-Arginin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar seftazidim untuk injeksi dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan bobot mg seftazidim untuk injeksi yang digunakan dan tingkat pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak arginin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Gunakan persentase ini untuk penghitungan zat yang telah dikeringkan dan arginin bebas basa, hasil penetapan dari *Larutan uji 1* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*

Syarat lain Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan <911>* dan *Penandaan* seperti yang tertera pada *Injectiones*.

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

Dapar pH 7, Fase gerak, Larutan baku, Larutan Resolusi dan Sistem kromatografi. Lakukan seperti yang tertera pada *Seftazidim*.

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah seftazidim untuk injeksi, setara dengan lebih kurang 250 mg seftazidim masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan *Larutan terlindung dari cahaya*]. Segera sebelum dilakukan penetapan pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 2 (Jika dinyatakan sediaan dalam wadah dosis tunggal). Konstitusikan seftazidim untuk injeksi dengan air yang diukur saksama seperti yang tertera pada etiket. Keluarkan semua isi wadah menggunakan jarum hipodermik dan siring, encerkan secara kuantitatif dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg seftazidim per ml. [Catatan *Larutan terlindung dari cahaya*]. Segera sebelum di kromatografi pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 3 (Jika pada etiket tertera jumlah seftazidim dalam volume larutan yang diberikan). Ukur saksama dan konstitusikan sejumlah volume air ke dalam wadah ceftazidim untuk injeksi sesuai volume pelarut yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume larutan konstitusi, encerkan dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg seftazidim per ml. [Catatan *Larutan terlindung dari cahaya*]. Segera sebelum di kromatografi pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar Seftadizim*. Hitung persentasi seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, dalam keadaan kering dan

tidak mengandung natrium karbonat atau arginin, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25.000 \left(\frac{C}{W} (100 - m - s) \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Seftazidim BPF1*, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot dalam mg seftazidim untuk injeksi dalam *Larutan uji 1*; m adalah persentase jumlah susut pengeringan; s adalah persentase natrium karbonat atau arginin dalam seftazidim untuk injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

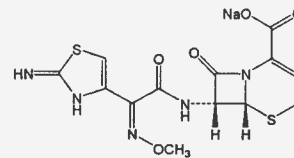
Hitung jumlah dalam mg seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ yang dikeluarkan dari wadah atau dalam bagian larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

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

L adalah bobot dalam mg seftazidim $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ yang tertera pada etiket wadah, atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; D adalah kadar seftazidim $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ dalam μg per ml *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3*, berturut-turut berdasarkan jumlah pada etiket wadah atau volume larutan konstitusi yang digunakan dan besar faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk padatan steril seperti yang tertera pada *Injectiones*, dan terlindung dari cahaya.

Tambahan monografi SEFTIZOKSIM NATRIUM Ceftizoxime Sodium



Natrium (6R,7R)-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl-gliksil amido)]-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4,2,0]okt-2-ena-2-karboksilat 7²-(Z)-(O-metiloksim) [68401-82-1]
 $C_{13}H_{12}N_5NaO_5S_2$ BM 405,39

Seftizoksim Natrium mengandung Seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, setara dengan tidak kurang dari 850 μg dan tidak lebih dari 995 μg per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai kuning pucat.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Seftizoksim BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat yang sejuk dan kering. *Endotoksin BPFi*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

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

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; Lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 10.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,5%.

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

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

Dapar pH 3,6 Larutkan 1,42 g asam sitrat monohidrat P dan 1,73 g natrium fosfat dibasa P dalam air hingga 1000 ml.

Dapar pH 7,0 Larutkan 3,63 g kalium fosfat monobasa P dan 10,73 g natrium fosfat dibasa P dalam air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 3,6-asetonitril P* (9:1). Saring melalui penyaring dengan porositas 1 µm atau lebih kecil, dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan 1,2 g asam salisilat dalam 10 ml metanol P, dan encerkan dengan *Dapar pH 7,0* hingga 200 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Seftizoksim BPFi*, larutkan dalam *Dapar pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Larutan ini mengandung seftizoksim lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat dan lakukan seperti pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi LI dengan ukuran partikel 5-10µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; resolusi, *R*, antara analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 4; waktu retensi relatif seftizoksim dan asam salisilat berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; 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 kromatogram, dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah, dalam µg, seftizoksim, C₁₃H₁₃N₅O₅S₂, tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{M} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Seftizoksim BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *M* adalah kadar seftizoksim natrium dalam mg per ml *Larutan uji*; dan *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak seftizoksim terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan monografi INJEKSI SEFTIZOKSIM Ceftizoxime Injection

Injeksi Seftizoksim adalah larutan steril Seftizoksim Natrium dalam pengencer mengandung satu atau lebih bahan pengatur tonisitas dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Seftizoksim Natrium yang setara dengan Seftizoksim, C₁₃H₁₃N₅O₅S₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Seftizoksim BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, udara dan kelembaban, dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFi*, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,10 unit Endotoksin FI per mg seftizoksिम.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas*.

pH <1071> Antara 5,5 dan 8,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi persyaratan untuk *Injeksi volume kecil*.

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

Dapar pH 3,6; Dapar pH 7,0; Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, dan Sistem Kromatografi lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftizoksिम Natrium*.

Larutan uji Biarkan satu wadah injeksi mencair, dan campur. Pipet sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 40 mg seftizoksिम, ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftizoksिम Natrium*.

Hitung jumlah dalam mg seftizoksिम, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

V adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan, dan notasi lain seperti yang tertera pada *Seftizoksिम Natrium*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk injeksi seperti yang tertera pada *Injectiones*. Simpan dalam bentuk beku.

Penandaan Memenuhi persyaratan etiket seperti yang tertera pada *Injectiones*. Pada etiket harus dicantumkan "cairkan sesaat sebelum digunakan" dan cantumkan kondisi penyimpanan yang paling baik. Dan larutan tidak boleh dibekukan kembali.

Tambahan monografi

SEFTIZOKSIM UNTUK INJEKSI

Ceftizoxim for Injection

Seftizoksिम untuk Injeksi mengandung Seftizoksिम Natrium setara dengan Seftizoksिम, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Seftizoksिम BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat pada tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI, [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat larutan terkonstitusi seperti yang tertera pada *Injectiones*; dibuat pada saat akan digunakan.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,10 unit Endotoksin FI per mg seftizoksिम.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi persyaratan untuk *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi uji *Identifikasi, Sifat hablur, pH dan Air* seperti yang tertera pada *Seftizoksिम natrium* dan memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti yang tertera pada *Injectiones*.

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

Dapar pH 3,6, Dapar pH 7,0, Fase gerak, Larutan baku internal, dan Sistem kromatografi lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftizoksिम Natrium*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Seftizoksिम BPFI* larutkan dalam *Dapar pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji 1 (jika dinyatakan dalam wadah dosis tunggal). Konstitusikan *Seftizoksिम untuk Injeksi* dalam sejumlah volume air, yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume larutan yang diukur saksama dengan *Dapar pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml

Larutan baku internal, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Larutan uji 2 (jika dinyatakan jumlah seftizoksim dalam volume larutan terkonstitusi). Konstitusikan *Seftizoksim untuk Injeksi* dalam sejumlah volume air, yang diukur secara saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume larutan yang diukur saksama dengan *Dapar pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftizoksim Natrium*.

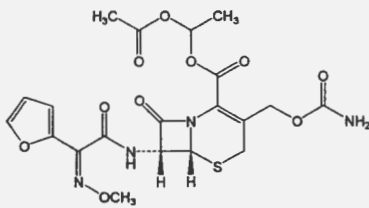
Hitung jumlah dalam mg seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

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

L adalah jumlah seftizoksim dalam mg yang tertera pada etiket, atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar seftizoksim dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket atau volume larutan terkonstitusi yang digunakan, dan tingkat pengenceran; *C* adalah kadar *Seftizoksim BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak seftizoksim terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk bahan padat steril seperti yang tercantum pada *Injectiones*.

Tambahan monografi
SEFUROKSIM AKSETIL
Cefuroxim Axetil



(*RS*)-1-hidroksietil(6*R*, 7*R*)-7-[2-(2-furil) glioksilamido]-3-(hidroksimetil)-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilat, 7²-(*Z*)-(O-metiloksim), 1-asetat 3-karbamat [64544-07-6]

$C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$

BM 510,48

Sefuroksim Aksetil adalah campuran diastereo isomer dari Sefuroksim aksetil $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$, mengandung

setara dengan tidak kurang dari 745 µg dan tidak lebih dari 875 µg per mg sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan

A. Bentuk amorf mudah larut dalam aseton; larut dalam kloroform, dalam etil asetat dan dalam metanol; sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter dan dalam air.

B. Bentuk hablur mudah larut dalam aseton; agak sukar larut dalam kloroform, dalam etil asetat dan dalam metanol; sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter dan dalam air.

Baku pembanding *Sefuroksim Aksetil BPFi*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif; simpan dalam lemari pendingin, dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Isomer Delta-3 Sefuroksim Aksetil BPFi*, tidak boleh dikeringkan; simpan di lemari pembeku 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 *Sefuroksim Aksetil BPFi*.

Sifat hablur <1091> Partikel yang tidak memperlihatkan "birefringence" atau tidak menunjukkan posisi gelap adalah amorf sedangkan partikel yang memperlihatkan "birefringence" dan menunjukkan posisi gelap adalah hablur.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Perbandingan diastereoisomer Antara 0,48 dan 0,55. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Amonium fosfat monobasa 0,2 M, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan resolusi, Larutan baku, Larutan uji dan Sistem kromatografi. Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Hitung perbandingan diastereoisomer A sefuroksim aksetil terhadap jumlah diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil dengan rumus:

$$\frac{r_A}{(r_A + r_B)}$$

r_A dan r_B berturut-turut adalah respons puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereo isomer B sefuroksim aksetil.

Penetapan kadar [Catatan Gunakan segera Larutan baku dan Larutan uji atau simpan dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari pembuatan] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Amonium fosfat monobasa 0,2 M Timbang 23 g amonium fosfat monobasa P dan masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran Amonium fosfat monobasa 0,2 M–metanol P (620:380), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah asetanilida, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 5,4 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 30 mg Sefuroksim Aksetil BPF1, dan masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda dan campur.

Larutan isomer delta-3sefuroksim aksetil Timbang saksama sejumlah Isomer Delta-3 Sefuroksim Aksetil BPF1 larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 0,16 mg per ml.

Larutan resolusi Ke dalam labu tentukur 50-ml, masukkan 10 ml Larutan baku persediaan, 5 ml Larutan baku internal dan 3,8 ml Larutan isomer delta-3sefuroksim aksetil. Encerkan dengan Amonium fosfat monobasa 0,2 M sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml Larutan baku internal dan 3,8 ml metanol P, encerkan dengan Amonium fosfat monobasa 0,2 M sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Segera pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml Larutan baku internal dan 3,8 ml metanol P, encerkan dengan amonium fosfat monobasa 0,2 M sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L13 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur : waktu retensi relatif asetanilida, diastereo isomer B sefuroksim aksetil, diastereoisomer A sefuroksim aksetil, isomer delta-3 sefuroksim aksetil berturut-turut adalah lebih kurang 0,4; 0,8; 0,9 dan 1,0. Resolusi, R , antara puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil tidak kurang dari 1,5 dan antara puncak

diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan isomer delta-3 sefuroksim aksetil tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; 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, sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{W_S}{W_U}\right)\left(\frac{P_S}{100}\right)(100-K)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W_S adalah bobot Sefuroksim Aksetil BPF1 dalam mg yang digunakan untuk pembuatan Larutan baku; W_U bobot zat dalam mg yang digunakan untuk pembuatan Larutan uji; P_S adalah kadar sefuroksim dalam µg per mg Sefuroksim Aksetil BPF1; K adalah kadar air Sefuroksim Aksetil BPF1 dalam persen; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan jumlah respons puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil terhadap respons puncak baku internal dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Cantumkan bentuk amorf atau hablur.

Tambahan monografi

TABLET SEFUROKSIM AKSETIL Cefuroxim Axetil Tablets

Tablet Sefuroksim Aksetil mengandung Sefuroksim Aksetil setara dengan Sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Sefuroksim Aksetil BPF1, tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif; simpan dalam lemari es, dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Isomer Delta-3 Sefuroksim Aksetil BPF1, tidak boleh dikeringkan; simpan di lemari pembeku dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Waktu retensi relatif puncak utama sefuroksim aksetil diastereoisomer A terhadap baku internal dan sefuroksim aksetil diastereoisomer B

terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,07 N.

Alat tipe 2: 55 rpm.

Waktu: 15 dan 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Sefuroksim Aksetil BPF1* dengan kadar setara lebih kurang 0,01 sampai 0,02 mg per ml sefuroksim dalam media yang sama pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 278 nm.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q) dan dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dari jumlah yang tertera pada etiket, kecuali untuk tablet yang mengandung setara dengan 500 mg sefuroksim, dalam waktu 15 menit, harus larut tidak kurang 50% (Q) dan dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dari jumlah yang tertera pada etiket. *Uji 2* Jika produk memenuhi uji ini, penandaan mencantumkan memenuhi

Uji disolusi 2.

Media disolusi, Waktu dan Prosedur: Lakukan seperti yang tertera pada *Uji 1*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q) dan dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

Penetapan kadar [Catatan *Gunakan segera Larutan baku dan Larutan uji atau simpan dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari pembuatan*] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Amonium fosfat monobasa 0,2 M, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan resolusi, Larutan baku persediaan, Larutan isomer delta-3sefuroksim aksetil, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefuroksim aksetil*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet, masukkan serbuk tablet dengan bantuan *metanol P* ke dalam labu tentukur dengan kapasitas yang cukup untuk membuat larutan dengan kadar setara dengan lebih kurang 2 mg per ml sefuroksim. Tambahkan *metanol P* ke dalam labu tentukur kurang lebih setengah dari kapasitas labu dan kocok secara mekanik lebih kurang 10 menit. Encerkan dengan

metanol P sampai tanda. Saring larutan dan pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 5 ml *Larutan baku internal* dan 8,8 ml *metanol P*, encerkan dengan *Amonium fosfat monobasa 0,2 M* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Sefuroksim aksetil*.

Hitung jumlah dalam mg, sefuroksim $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{V}{12.500N} \right) \left(\frac{P_S W_S}{100} \right) (100 - K) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

V adalah kapasitas labu tentukur dalam ml, yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan; *W_S* adalah bobot *Sefuroksim Aksetil BPF1* dalam mg yang digunakan untuk pembuatan *Larutan baku*; *P_S* adalah kadar sefuroksim dalam µg per mg *Sefuroksim Aksetil BPF1*; *K* adalah kadar air *Sefuroksim Aksetil BPF1* dalam persen; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan jumlah respons puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil terhadap respons puncak baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Cantumkan tablet mengandung sefuroksim aksetil amorf atau hablur. Jika tablet mengandung campuran sefuroksim aksetil amorf dan hablur, penandaan mencantumkan presentase masing-masing komponen. Cantumkan uji disolusi yang digunakan jika *Uji 1* tidak digunakan.

Tambahan monografi

TETES HIDUNG SILOMETAZOLIN HIDROKLORIDA

Xylometazoline Hydrochloride Nasal Solution

Tetes Hidung Silometazolin Hidroklorida adalah larutan isotonik Silometazolin Hidroklorida dalam air. Mengandung Silometazolin Hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2$. HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Silometazolin Hidroklorida BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-isopropilamina P* (92:3:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Silometazolin Hidroklorida BPF1* dan larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml, dan lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*

Larutan uji Masukkan 10 ml larutan ke dalam corong pisah, tambahkan 2 ml larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10), dan ekstraksi dengan 10 ml *kloroform P*, saring ekstrak melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan ekstrak kloroform di atas tangas uap sampai kering, dan larutkan residu dalam 1 ml campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan larutan *p-nitrobenzenadiazonium tetrafluoroborat*, yang dibuat dengan menambahkan 250 mg *p-nitrobenzenadiazonium tetrafluoroborat P* ke dalam 5 ml air, kocok dan saring. Semprot lempeng dengan larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10): harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

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

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Silometazolin Hidroklorida BPF1* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam corong pisah 125 ml dan lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*, dimulai dari "tambahkan berturut-turut 10 ml air dan 10 ml asam klorida encer (1 dalam 6)...". Kadar *Silometazolin Hidroklorida BPF1* dalam *Larutan baku* lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 5 mg *silometazolin hidroklorida*, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml, tambahkan berturut-turut 10 ml air dan 10 ml asam klorida encer (1 dalam 6), dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 ml *metilena klorida P*. Ambil ekstrak *metilena klorida*, tambahkan 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 5) ke dalam corong pisah dan ekstraksi tiga kali, tiap kali menggunakan 15 ml *metilena klorida P*. Saring kumpulan ekstrak melalui wol kaca ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *metilena klorida P* sampai tanda.

Prosedur Pipet 5 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*, masing masing ke dalam labu tentukur 10-ml, uapkan di atas tangas air bersuhu 40°, dengan bantuan aliran gas nitrogen sampai kering. Larutkan residu dalam masing-masing labu dengan 0,5 ml *etanol mutlak P*, dan masukkan 0,5 ml *etanol mutlak P* ke dalam labu tentukur 10-ml ketiga sebagai blangko. Ke dalam masing-masing labu tambahkan 0,5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 25), campur, tambahkan masing-masing 5,0 ml larutan *natrium nitroferisianida P* (1

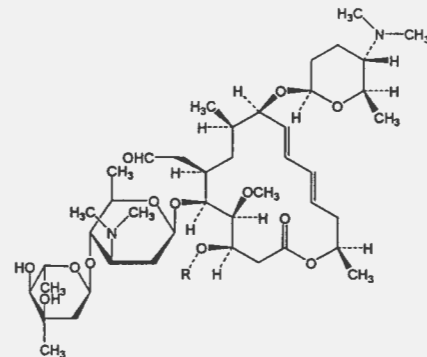
dalam 200), kocok. Setelah tepat 10 menit, tambahkan 1,0 ml larutan *natrium bikarbonat P* jenuh ke dalam masing-masing labu, goyang dan Biarkan 10 menit. Encerkan masing-masing dengan air sampai tanda, kocok dan Biarkan 15 menit. Ukur serapan larutan menggunakan kuvet 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 565 nm. Hitung jumlah dalam mg *silometasolin hidroklorida*, $C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$, dalam tetes hidung yang digunakan dengan rumus:

$$\left(0,05 \frac{C}{V}\right) \left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Silometazolin Hidroklorida BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml tetes hidung yang digunakan; *A_U* dan *A_S* berturut turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Tambahan monografi SPIRAMISIN Spiramycin



(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-dideoksi-4-*O*-(2,6-dideoksi-3-*C*-metil- α -*L*-riboheksopiranosil)-3-(dimetilamino)- β -*D*-glukopiranosil]oksi]-4-hidroksi-5-metoksi-9,16-dimetil-7-(2-oksoetil)-10[[2,3,4,6,tetradeksi-4-(dimetilamino)-*D*-eritro-heksapiranosil]oksi]oksa sikloheksadekasa-11,13-dien-2-on

Spiramisin I $C_{43}H_{74}N_2O_{14}$ BM 843,1

Spiramisin II (4-*O*-asetilspiramisin I) $C_{45}H_{76}N_2O_{15}$ BM 885,1

Spiramisin III (4-*O*-propanoilspiramisin I) $C_{46}H_{78}N_2O_{15}$ BM 899,1

Spiramisin merupakan antibiotik golongan makrolida yang diproduksi oleh *Streptomyces ambofaciens* atau *Streptomyces* yang lainnya. Mengandung tidak kurang dari 4100 IU per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau kekuningan, sedikit higroskopis.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam aseton, dalam etanol dan dalam metanol.

Baku pembanding *Spiramisin BPF1*, *Eritromisin A BPF1*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *metanol P* (1 dalam 100.000); yang diukur pada panjang gelombang antara 220 nm dan 350 nm, menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 232 nm, dengan serapan spesifik maksimum 340.

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran 2-propanol *P*-amonium asetat (150 g per L) pH 9,6-etilasetat *P* (4:8:9).

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

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Spiramisin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. *Larutan baku 2* Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Eritromisin A BPF1* ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel G. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan, semprot dengan penampak bercak anisaldehida *LP* dan panaskan pada suhu 110° selama 5 menit. Intensitas, warna dan harga *Rf* bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama pada kromatogram *Larutan baku 1*. Jika pada kromatogram *Larutan uji* diperoleh 1 atau 2 bercak lain dengan harga *Rf* lebih besar dari harga *Rf* bercak utama, maka bercak tersebut letak dan warnanya harus sesuai dengan bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan baku 1* dan berbeda dari bercak pada kromatogram *Larutan baku 2*.

C. Larutkan 0,5 g zat dalam 10 ml *asam sulfat 0,05 M*, dan tambahkan 25 ml air, atur pH hingga 8 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Pipet 5 ml larutan, tambahkan 2 ml campuran air dan *asam sulfat P* (1:2); terjadi warna coklat.

Rotasi jenis <1081> Antara -80° dan -85° terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 g zat dalam 50 ml *asam asetat 10 % v/v*.

pH <1071> Antara 8,5 dan 10,5; lakukan penetapan menggunakan larutan sebagai berikut: Larutkan 0,5 mg zat dalam 5 ml *metanol P* dan encerkan dengan *air bebas karbon dioksida P* hingga 100 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° dengan tekanan tidak lebih dari 0,67 kPa selama 6 jam, lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

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

Logam berat <371> Metode V Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

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

Larutan baku, Larutan uji, dan Sistem kromatografi lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase komposisi spiramisin I, II dan III berdasarkan komposisi yang tertera pada etiket *Spiramisin BPF1*. Komposisi spiramisin dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan adalah spiramisin I tidak kurang dari 80,0%; spiramisin II tidak lebih dari 5,0%; spiramisin III tidak lebih dari 10,0%; jumlah semua spiramisin I, II dan III tidak kurang dari 90,0%

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Semua larutan dibuat segar]

Dapar pH 6,5 Buat larutan kalium fosfat dibasa *P* 34,8 g per 1000 ml dalam air, atur pH hingga 6,5 dengan penambahan larutan kalium fosfat monobasa *P* 27,2 g per 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 6,5*-asetonitril *P*-air (5:40:55). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Spiramisin BPF1* masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 2 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Spiramisin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 2,2* sampai tanda. Panaskan di atas tangas air pada suhu 60° selama 30 menit. Dinginkan dalam air dingin.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Blangko Gunakan *Pelarut* sebagai blangko.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 232 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, ukuran pori 12,5 nm, dan muatan karbon 15%. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit, dan pertahankan suhu kolom pada 70°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1, 2 dan 3*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara cemar A dan spiramisin tidak kurang dari 10,0; waktu retensi relatif spiramisin I, spiramisin II, spiramisin III, cemar A, cemar B, cemar D, cemar E, cemar F, cemar G dan cemar H berturut-turut adalah lebih kurang 1,0; 1,4; 2,0; 0,45; 0,73; 0,50; 2,5; 0,41; 0,66 dan 0,87.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 1* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak kecuali puncak pelarut, spiramisin I, II dan III. Masing-masing Cemar A (neospiramisin I); Cemar B (spiramisin IV); Cemar D (spiramisin V); Cemar E (18-deoksi-18-dihidrosipiramisin atau DSPM); Cemar F (spiramisin dimer); Cemar G (neospiramisin II); dan Cemar H (ncospiramisin III); respons puncak masing-masing cemar tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (2,0%); cemar lain: respons puncak masing-masing cemar tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (2,0%); jumlah cemar tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama *Larutan baku 2* (10,0%). Abaikan respons puncak yang lebih kecil dari 0,05 kali respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,1%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap.

Tambahan monografi

TABLET SPIRONOLAKTON Spironolactone Tablets

Tablet Spironolakton mengandung Spironolakton, $C_{24}H_{32}O_4S$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Spironolakton BPF1*, lakukan pengeringan pada 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran kloroform *P-etil asetat P* dan *metanol P* (2:2:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Spironolakton BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg spironolakton larutkan dengan 25 ml *metanol P*, kocok dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan mengering. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm, harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml asam klorida 0,1 *N* mengandung natrium lauril sulfat *P* 0,1%.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{32}O_4S$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Spironolakton BPF1* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. [Catatan Volume etanol *P* dalam larutan baku tidak lebih dari 1% dari volume akhir larutan baku yang digunakan]

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{24}H_{32}O_4S$ 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, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Spironolakton*.

Pengencer Buat campuran asetonitril *P-air* (1:1).

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 tablet dan masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai [Catatan Kadar akhir lebih kurang 1 mg per ml]. Tambahkan sejumlah *Pengencer*, kocok selama 30 menit dan sonikasi selama 30 menit atau sampai semua tablet hancur. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan sentrifus. Encerkan beningan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Spironolakton*.

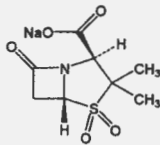
Hitung jumlah dalam mg, spironolakton, C₂₄H₃₂O₄S, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Spironolakton BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; F adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Tambahan monografi
SULBAKTAM NATRIUM
Sulbactam Sodium



Natrium (2S,5R)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo [3,2,0]heptana-2-karboksilat 4,4-dioksida [69388-84-7].
C₈H₁₀NNaO₅S BM 255,22

Sulbaktam Natrium mengandung tidak kurang 886 µg dan tidak lebih dari 941 µg sulbaktam (C₈H₁₁NO₅S) per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air, dan dalam asam encer; agak sukar larut dalam aseton, dalam etil asetat dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Sulbaktam BPF1*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPF1* [Catatan *Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi*]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

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

B. Memenuhi persyaratan *uji Natrium* <351>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,17 unit Endotoksin FI per mg sulbaktam, jika pada etiket

dinyatakan bahwa sulbaktam natrium steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; jika pada etiket dinyatakan bahwa sulbaktam natrium steril, lakukan penetapan dengan metode *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas*.

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

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

Tetrabutylamonium hidroksida 0,005 M Encerkan 6,6 ml *Larutan Tetrabutylamonium hidroksida 40%* dengan air hingga 1800 ml. Atur pH hingga 5,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat 1 M*, encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Tetrabutylamonium hidroksida 0,005 M-asetonitril P* (1650:350), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sulbaktam BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. [Catatan *Suntikkan larutan ini segera*].

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 110 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. [Catatan *Suntikkan larutan ini segera*].

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 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* dan rekam respons seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam µg, sulbaktam, C₈H₁₁NO₅S, dalam tiap mg zat dengan rumus :

$$100 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Sulbaktam BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kadar sulbaktam dalam µg per mg *Sulbaktam BPF1*; W adalah bobot sulbaktam natrium, dalam mg, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sulbaktam yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika dimaksudkan untuk digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus tercantum steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi.

Tambahan monografi

TABLET SULFADOKSIN DAN PRIMETAMIN

Sulfadoxine and Pyrimethamine Tablets

Tablet Sulfadoksin dan Pirimetamin mengandung Sulfadoksin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, dan Pirimetamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku Pembanding Sulfadoksin BPF_I, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. **Pirimetamin BPF_I**, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak sulfadoksin dan pirimetamin, terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *heptana P-kloroform P-larutan metanol P dalam etanol P (1:20)-asam asetat glasial P (4:4:4:1)*.

Larutan baku sulfadoksin Timbang *Sulfadoksin BPF_I*, larutkan dan encerkan dengan campuran *amonium hidroksida P-metanol P (1:50)* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Kocok kuat selama 3 menit, dan saring.

Larutan baku pirimetamin Timbang *Pirimetamin BPF_I*, larutkan dan encerkan dengan campuran *amonium hidroksida P-metanol P (1:50)* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Kocok kuat selama 3 menit, dan saring.

Larutan uji Kocok kuat lebih kurang 700 mg serbuk tablet dalam 50 ml campuran *amonium hidroksida P-metanol P (1:50)* selama 3 menit, dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku sulfadoksin, Larutan baku pirimetamin dan Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Keringkan bercak dengan udara hangat dan masukkan lempeng dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga dua pertiga tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan.

Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml *dapar fosfat pH 6,8*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ dan $C_{12}H_{13}ClN_4$ yang terlarut seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q) $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, dan $C_{12}H_{13}ClN_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat keseragaman kandungan untuk sulfadoksin dan pirimetamin.

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

Fase gerak Buat campuran larutan *asam asetat glasial P (1 dalam 100)-asetonitril P (4:1)*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah fenasetin larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 500 mg *Sulfadoksin BPF_I* dan 25 mg *Pirimetamin BPF_I*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam 35 ml *asetonitril P*, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku 1 Pipet 25 ml *Larutan baku persediaan* dan 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 2 ml *Larutan baku persediaan* dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 250-ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg sulfadoksin dan 25 mg pirimetamin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 35 ml *asetonitril P* dan kocok selama 30 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan saring.

Larutan uji 1 Pipet 25 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 2 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih

kurang 2 ml per menit. Lakukan lima kali penyuntikan *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%; resolusi, R , antara sulfadoksin dan fenasetin serta antara pirimetamin dan fenasetin berturut-turut tidak kurang dari 1,0 dan 1,0; waktu retensi relatif sulfadoksin, fenasetin dan pirimetamin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7; 1,0; dan 1,3. *Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sulfadoksin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$12,5C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Sulfadoksin BPF1* dalam μ g per ml *Larutan baku 2*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sulfadoksin terhadap baku internal dalam *Larutan uji 2* dan *Larutan baku 2*. Hitung jumlah dalam mg pirimetamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,2C' \left(\frac{R_U'}{R_S'} \right)$$

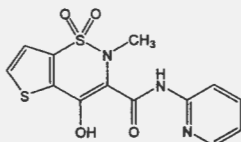
C' adalah kadar *Pirimetamin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku 1*; R_U' dan R_S' berturut-turut adalah perbandingan respons puncak pirimetamin terhadap baku internal dalam *Larutan uji 1* dan *Larutan baku 1*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan tidak tembus cahaya.

Tambahan monografi

TENOKSIKAM

Tenoxicam



4-Hidroksi-2-metil-N-(piridin-2-il)-2H-tieno[2,3-e] 1,2-tiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida [59804-37-4]
 $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ BM 337,4

Tenoksikam mengandung, tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, kuning, menunjukkan polimorfisme.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam metilena klorida; sangat sukar larut dalam etanol; larut dalam larutan asam atau basa.

Baku pembanding *Tenoksikam BPF1*. *Asam salisilat BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tenoksikam BPF1*. Jika spektrum yang berasal dari zat padat menunjukkan perbedaan, larutkan zat dan baku pembanding secara terpisah dalam sesedikit mungkin *metilen klorida P*, uapkan di atas tangas air hingga kering dan gunakan residu untuk penetapan.

Kejernihan Larutkan 100 mg zat dalam 20 ml *metilen klorida P*; larutan jernih.

Logam berat <371> Metode IV Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat dan 5 ml *Larutan baku timbal* (2 bpj).

Air <1031> Metode IA Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

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

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

Pelarut Buat campuran *amonia P-metanol P* (4:96).

Fase gerak Buat campuran *asam formiat anhidrat P-metanol P-aseton P-metilen klorida P* (5:5:20:70).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat uji, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga 5,0 ml.

Larutan baku 1 Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Tenoksikam BPF1* dan 20 mg *Asam Salisilat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga 5,0 ml.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 20 mg *piridin-2-amina P*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga 5 ml. Encerkan 2 ml larutan ini dengan *Pelarut* hingga 50,0 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku 1*, 2 dan 3 pada lempeng silika gel GF₂₅₄. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 15 cm.

Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara amati di bawah lampu ultraviolet 254 nm. Bercak *Larutan uji* yang sesuai dengan piridin-2-amina tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku 3* (0,2%). Bercak lain selain bercak utama dan bercak yang sesuai dengan piridin-2-amina *Larutan uji*, tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku 1* (0,25%). Uji tidak valid kecuali jika kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku 2* menunjukkan 2 bercak yang jelas terpisah.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 5 ml *asam formiat anhidrat P*. Tambahkan 70 ml *asam asetat anhidrat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometri.

1 ml asam perklorat 0,1 M setara dengan
33,74 mg $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah terlindung dari cahaya.

TERBUTALIN SULFAT

Terbutaline Sulfate

Perubahan:

Baku pembanding *Terbutalin Sulfat BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. ■ Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan pada suhu ruang terkendali. **Senyawa Sejenis A** *Terbutalin Sulfat BPF1* [3,5-dihidroksi- ω -butilaminoasetofenon sulfat], tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. ■

Hilangkan persyaratan:

■ **3,5-Dihidroksi- ω -tert-butilaminoasetofenon sulfat** Serapan larutan zat dalam asam klorida 0,01 N dengan kadar 20 mg per ml pada panjang gelombang 330 nm, tidak lebih dari 0,47. ■

Hilangkan persyaratan:

■ **Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>** Metode I Memenuhi syarat

Larutan baku dan Larutan uji Buat *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali *Larutan uji*. ■

Tambahan persyaratan:

■ **Kemurnian kromatografi** Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbutalin Sulfat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*

secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 3 μ g per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Terbutalin Sulfat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot terbutalin sulfat dalam mg *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; dan *r_s* adalah respons puncak terbutalin dalam *Larutan baku*. ■

Perubahan:

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

■ **Larutan pasangan ion** Timbang lebih kurang 3,15 g amonium format, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan 900 ml air, atur pH hingga lebih kurang 3,0 dengan penambahan *asam format P*, tambahkan 5,49 g *natrium 1-heksansulfonat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Larutan pasangan ion-metanol P* (77:23), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Terbutalin Sulfat BPF1* dan *Senyawa sejenis A Terbutalin Sulfat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,0 mg per ml dan 0,4 mg per ml. ■

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbutalin Sulfat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan ■ *Fase gerak*, secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

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

■ **Sistem kromatografi** Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa A sejenis terbutalin sulfat dan terbutalin berturut-turut 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A terbutalin sulfat dan terbutalin tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; 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 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, terbutalin sulfat, (C₁₂H₁₉NO₃)₂.H₂SO₄, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Terbutalin Sulfat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan monografi

TABLET TERBUTALIN SULFAT

Terbutaline Sulfate Tablets

Tablet Terbutalin Sulfat mengandung Terbutalin Sulfat (C₁₂H₁₉NO₃)₂.H₂SO₄ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Terbutalin sulfat BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan dalam suhu ruang terkendali. *Senyawa sejenis Terbutalin sulfat BPF1*, [3,5-dihidroksi-butilaminoasetofenon sulfat], tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah (C₁₂H₁₉NO₃)₂.H₂SO₄ yang terlarut, menggunakan prosedur seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) (C₁₂H₁₉NO₃)₂.H₂SO₄ 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>.

Larutan pasangan ion, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan

seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Terbutalin sulfat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbutalin Sulfat BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu secara bertahap hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *asam sulfat 0,05 N* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg terbutalin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *asam sulfat 0,05 N* dan 20 ml air, kocok selama 15 menit, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

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, terbutalin sulfat, (C₁₂H₁₉NO₃)₂.H₂SO₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Terbutalin Sulfat BPF1* 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 pada suhu ruang terkendali.

TETRAKAIN HIDROKLORIDA

Tetracaine Hydrochloride

Perubahan:

C₁₅H₂₄N₂O₂HCl

BM 300,82

Perubahan:

Baku pembanding *Tetrakain Hidroklorida BPF1*, lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPF1* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Tambahan persyaratan:

Syarat lain Jika pada etiket tertera tetrakain hidroklorida steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Tetrakain Hidroklorida untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera tetrakain hidroklorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi

syarat uji *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Tetrakain Hidroklorida untuk Injeksi*.■

Tambahan persyaratan:

■**Penandaan** Jika digunakan untuk sediaan injeksi, etiket menyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan injeksi atau sediaan steril lainnya.■

TETRASIKLIN

Tetracycline

■(4S, 4aS, 5aS, 12aS)-4-Dimetilamino)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-oktahidro-3, 6, 10, 12, 12a-pentahidroksi-6-metil-1, 11-diookso-2-naftasena-karboksamida [60-54-8]
 $C_{22}H_{24}N_2O_8$ BM 444,43
 Trihidrat [6416-04-2] BM 498,49.■

Perubahan:

Identifikasi

C. Pada 0,5 mg tambahkan 2 ml *asam sulfat P*; terjadi warna merah keunguan. ■Tambahkan larutan ke dalam 1 ml air; terjadi warna kuning.

D. Buat larutan zat dalam *metanol P* yang mengandung tetrasiklin 1 mg per ml. Lakukan penetapan menggunakan *Metode II* seperti yang tertera pada *Identifikasi Tetrasiklin* <271>.■

Tambahan persyaratan:

■**Rotasi jenis** <1081> Antara -260° dan -280° ; dihitung terhadap zat anhidrat.■

Tambahan persyaratan:

■**Logam berat** <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.■

Tambahan persyaratan:

■**Penandaan** Etiket menunjukkan hanya digunakan untuk pembuatan obat nonparenteral.■

TIAMIN HIDROKLORIDA

Thiamine Hydrochloride

Perubahan:

■**Baku pembanding** *Tiamin Hidroklorida BPF1*, tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. ■Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.■

Tambahan persyaratan:

■**Kemurnian kromatografi** Respons puncak sekunder tidak lebih besar dari 1,0% jumlah semua respons puncak. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,75 ml per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 μ l *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* selama tidak kurang dari tiga kali waktu retensi puncak utama, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.■

TABLET TIAMIN HIDROKLORIDA

Tablet Vitamin B1

Thiamine Hydrochloride Tablets

Perubahan:

■**Baku pembanding** *Tiamin Hidroklorida BPF1*, tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. ■Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.■

Hilangkan persyaratan:

■**Waktu hancur** <1251> Tidak lebih dari 30 menit.■

Tambahan persyaratan:

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

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ yang terlarut seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam tablet vitamin yang larut dalam air, dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Tiamin Hidroklorida BPF1* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.■

TIAMIN MONONITRAT

Thiamine Mononitrate

Perubahan:

■**Baku pembanding** *Thiamin Hidroklorida BPF1*, tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. ■Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.■

Tambahan persyaratan:

■**Kemurnian kromatografi** Respons puncak sekunder tidak lebih besar dari 1,0% jumlah semua respons puncak. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi*

cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, dan Fase gerak Lakukan seperti pada *Penetapan kadar dalam Tiamin Hidroklorida*.

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

Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Kemurnian kromatografi dalam Tiamin Hidroklorida*.

TOBRAMISIN

Tobramycine

Perubahan:

Baku pembanding *Tobramisin BPF1*, tidak boleh dikeringkan. ■ Simpan dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis. *Endotoksin BPF1 [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Tambahan persyaratan:

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

Larutan natrium hipoklorit encer Encerkan 20 ml *natrium hipoklorit P* dengan air hingga 100 ml.

Pereaksi amilum-kalium iodida Larutkan 1,1 g *kalium iodida P* dalam 60 ml air, didihkan selama 15 menit, dan tambahkan suspensi 1,5 g amilum larut dalam 10 ml air secara perlahan. Tambahkan 25 ml air dan didihkan selama 10 menit. Biarkan dingin, lalu encerkan dengan 100 ml air.

Fase gerak Campuran *natrium klorida* (29,2 dalam 100)-*etanol P-air* (50:30:20).

Larutan uji Timbang saksama 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dengan 7 ml air, atur pH hingga $5,5 \pm 0,4$ dengan penambahan *asam sulfat 1 N*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan uji* dengan air secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 1 μ l larutan pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan hingga *Fase gerak* mencapai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat. Biarkan *Fase gerak* menguap, kemudian panaskan lempeng dalam oven pada suhu 110° selama 10 menit. Semprot lempeng yang masih panas dengan *Larutan natrium hipoklorit encer*. Keringkan lempeng hingga bagian lempeng yang disemprot memberikan warna biru pucat setelah diberi 1 tetes *pereaksi amilum-kalium iodida*. Kemudian semprot lempeng dengan *pereaksi amilum-*

kalium iodida sampai muncul bercak ungu kebiruan. Selain bercak utama tobramisin, tidak ada bercak dari *Larutan uji* yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku* (1,0%).

Tambahan persyaratan:

■ **Syarat lain** Jika pada etiket tertera tobramisin steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Tobramisin untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera tobramisin harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Tobramisin untuk Injeksi*.

TRIMETOPRIM

Trimethoprim

Perubahan:

Baku pembanding *Trimetoprim BPF1*, ■ tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Hilangkan persyaratan:

■ **Cemaran secara kromatografi** Tidak lebih dari 0,5%.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 3-*Anilino-2-(3,4,5 trimetoksibenzil)akrilonitril BPF1*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 100 μ g per ml.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida 6 N* (95:7,5:1) hingga fase gerak merambat sepanjang empat per lima tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering, semprot lempeng dengan campuran 1,9 g *besi(III) klorida P* dalam 20 ml air dan 500 mg *kalium heksasianoferat(III) P* dalam 10 ml air, yang dibuat segar. *Larutan uji* memberikan bercak utama dan dapat memberikan bercak lain dengan harga R_f yang sama dan tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan:

■ **Kemurnian kromatografi** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Siapkan larutan *natrium perklorat* 10 mM, atur pH 3,6 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *dapar-metanol P* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPF1* dan diaveridin, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 10 µg dan 5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Trimetoprim BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1,3 ml per menit.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara trimetoprim dan diaveridin tidak kurang dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

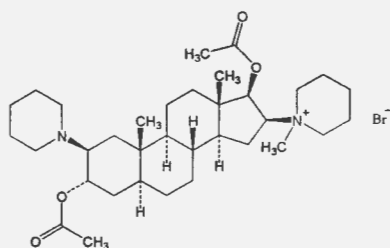
Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari 11 kali waktu retensi trimetoprim, dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam trimetoprim yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{Fr_i}{\sum (Fr_i) + Fr_U} \right)$$

F adalah faktor respons relatif, yang bernilai 0,5 untuk puncak-puncak dengan waktu retensi relatif 0,9; 2,3; 2,7; atau 10,3 dan 1,0 untuk puncak-puncak yang lain; *r_i* adalah respons puncak utama dari masing-masing cemaran; dan *r_U* respons puncak utama trimetoprim dalam *Larutan uji*.

Tambahan monografi VEKURONIUM BROMIDA Vecuronium Bromide



1-(3α,17β-Dihidroksi-2β-piperidino-5α-androstan 16β, 5α-il)-1-metilpiperidinium bromida, diasetat [50700-72-6]

C₃₄H₅₇BrN₂O₄

BM 637,73

Vekuronium Bromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₃₄H₅₇BrN₂O₄ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih atau putih krem.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam aseton; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Endotoksin BPF1*, [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati hati untuk menghindari kontaminasi*]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. *Pankuronium Bromida BPF1*. *Vekuronium Bromida BPF1*, lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida *P* selama 3 jam sebelum digunakan. Zat ini bersifat sangat higroskopis, timbang dengan kondisi kelembaban relatif kurang dari 10%. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Vekuronium Bromida BPF1*. *Senyawa Sejenis B Vekuronium Bromida BPF1*. *Senyawa Sejenis C Vekuronium Bromida BPF1*. *Senyawa Sejenis F Vekuronium Bromida BPF1*.

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 *Vekuronium Bromida BPF1*.

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

Rotasi jenis <1081> Antara -16° dan -20°; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam etanol mutlak *P* pada suhu 20°.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 10 unit Endotoksin FI per mg vekuronium bromida.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Pankuronium bromida	Lebih kurang 0,5	0,5
Senyawa sejenis F vekuronium bromida ¹	Lebih kurang 0,6	0,5
Senyawa sejenis C vekuronium bromida ²	Lebih kurang 0,86	0,5
Vekuronium bromida	1,0	-
Senyawa sejenis A vekuronium bromida ³	Lebih kurang 2,0	0,3
Senyawa sejenis B vekuronium bromida ⁴	Lebih kurang 2,6	0,5
Senyawa yang tidak diketahui	-	0,1
Jumlah cemaran	-	1,0

¹3-Deasetil vekurinium bromida; (Piperidinium,1-[(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-17-asetiloksi-3-hidroksi-2-(1-piperidinil)androstan-16-il]-1-metil bromida)

²17-Bis deasetil vekurinium bromida; (Piperidinium,1-[(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-3,17-dihidroksi-2-(1-piperidinil)androstan-16-il]-1-metil bromida)

³Dipiperidino diol diasetat; (3 α ,17 β -asetil-oksi-2 β ,16 β -bispiperidinil-5 α -androstan)

⁴17-deasetil vekurinium bromida; (Piperidinium,1-[(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-3-asetiloksi-17-hidroksi-2-(1-piperidinil)androstan-16-il]-1-metil bromida)

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

Larutan regenerasi penekan kation Buat larutan tetrabutylamonium hidroksida 0,02 M.

Fase gerak Masukkan 1500 ml air, 250 ml metanol P, 45 ml tetrahidrofur P dan 1 ml asam klorida P ke dalam labu tentukur 2000-ml. Biarkan pada suhu ruang selama beberapa menit dan encerkan dengan air sampai tanda. Campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan *Hindari penguapan tetrahidrofur selama proses awaudara*].

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Vekuronium Bromida BPF1, Pankuronium Bromida BPF1, Senyawa sejenis A Vekuronium Bromida BPF1, Senyawa sejenis B Vekuronium Bromida BPF1, Senyawa sejenis C Vekuronium Bromida BPF1, Senyawa sejenis F Vekuronium Bromida BPF1, larutkan dalam asam klorida 0,0025 N, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang 5 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 0,5 ml asetonitril P, dan encerkan dengan asam klorida 0,0025 N sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor konduktivitas, penekan kation 4 mm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Laju alir untuk penekan kation lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif tertera pada *Tabel*; perbandingan tinggi puncak senyawa sejenis F vekuronium bromida terhadap tinggi lembah antara puncak senyawa sejenis F vekuronium bromida dan pankuronium bromida tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif masing-masing komponen pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. [Catatan *Sistem memerlukan kesetimbangan selama 4 jam*].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur semua respons puncak.

Hitung persentase dari masing-masing senyawa sejenis vekuronium bromida dalam zat dengan rumus:

$$2500 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar masing-masing komponen dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot zat uji dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dalam *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak vekuronium bromida dalam *Larutan baku*. [Catatan *Gunakan luas puncak vekuronium bromida dalam Larutan baku sebagai r_s untuk menghitung cemaran yang tidak diketahui*].

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

Larutan A Timbang 8 g natrium perklorat P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 6 ml air, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda, saring dan awaudarakan.

Larutan B Timbang 3,2 g amonium klorida P, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dalam 16 ml amonium hidroksida LP, encerkan dengan metanol P sampai tanda, saring dan awaudarakan. [Catatan *Hindari awaudara berlebihan untuk mencegah hilangnya amonium hidroksida*].

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-Larutan B* (3:2). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Pipet 1 ml asam klorida 1 N ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Vekuronium Bromida BPF1, larutkan dan encerkan

dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L3 dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 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, vekuronium bromida, C₃₄H₅₇BrN₂O₄, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Vekuronium Bromida BPF1* 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, pada suhu ruang.

VERAPAMIL HIDROKLORIDA

Verapamil Hydrochloride

Perubahan:

C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl

BM 491,06

Perubahan:

Verapamil Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Perubahan:

Baku pembanding *Verapamil Hidroklorida BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis B Verapamil Hidroklorida BPF1* [Benzenaasetoniril, α-[2-[[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]metilamino]etil]3,4-dimetoksi-α-(1-metiletil)-monohidroklorida BPF1, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Perubahan:

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

Hilangkan persyaratan:

▪**Cemaran senyawa organik mudah menguap** <471> *Metode V* Memenuhi syarat *Pelarut* Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Perubahan:

Kemurnian kromatografi

Campuran pelarut mengandung air Buat larutan *natrium asetat* 0,015 N yang mengandung lebih kurang 33 ml *asam asetat glasial P* per liter.

Fase gerak Buat *Campuran pelarut mengandung air-asetonitril P-2-aminoheptana P* (70:30:0,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* berturut-turut lebih kurang 5,6 µg dan 9,4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,9 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPF1* dan *Senyawa sejenis B Verapamil Hidroklorida BPF1* dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,9 mg per ml dan 1,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm sampai 15 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil berturut-turut lebih kurang 0,88 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil tidak kurang 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 A*, *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, dan biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari empat kali waktu retensi verapamil, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Jumlah semua respons puncak *Larutan uji* kecuali puncak verapamil tidak lebih besar dari respons puncak verapamil dari *Larutan baku B* (0,5%) dan tidak satupun respons puncak lebih besar dari respons puncak verapamil yang diperoleh dari *Larutan baku A* (0,3%).

Perubahan:

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. ■ Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI VERAPAMIL HIDROKLORIDA Verapamil Hydrochloride Injection

Perubahan:

Baku pembanding Verapamil Hidroklorida BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. ■ Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. ■ **Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPF1**; [3,4-dimetoksi- α -[3-(metilamino)propil]- α -(1-metiletil)-benzenaasetoniril-monohidroklorida] (C₁₇H₂₆N₂O₂.HCl BM 326,87), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ■ Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. **Senyawa sejenis B Verapamil Hidroklorida BPF1**; [Benzenaasetoniril, α -[2-[[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]metilamino]etil]3,4-dimetoksi- α -(1-metiletil)-monohidroklorida (C₂₆H₃₆N₂O₄.HCl BM 477,05); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. **Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPF1**. **Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPF1**. **Endotoksin BPF1**; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. ■

Hilangkan persyaratan:

■ **Penetapan kadar verapamil hidroklorida dan batas senyawa sejenis**

Campuran pelarut mengandung air, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Verapamil Hidroklorida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPF1*, [3,4-Dimetoksi- α -[3-(metilamino)-propil]- α -(1-metiletil)-benzenaasetoniril, monohidroklorida] BPF1, 3,4-dimetoksibenzaldehida dan 3,4-dimetoksibenzil alkohol, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 2,5 mg; 0,0075 mg; 0,0075 mg dan 0,0075 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar tidak lebih dari 2,5 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Verapamil Hidroklorida*. Waktu retensi relatif 3,4-dimetoksibenzil alkohol, [3,4-Dimetoksi- α -[3-(metilamino)-propil]- α -(1-metiletil)-benzenaasetoniril, monohidroklorida] BPF1 dan 3,4-dimetoksibenzaldehida terhadap verapamil hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,29; 0,33 dan 0,53.

Hitung jumlah dalam mg, masing-masing senyawa sejenis dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar masing-masing senyawa sejenis yang sesuai dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah verapamil hidroklorida dalam mg per ml yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar verapamil hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per ml dan besarnya faktor pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respon puncak senyawa sejenis dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*, masing-masing tidak lebih dari 0,3% dari senyawa sejenis yang diperoleh. Jika ada, hitung persentase senyawa lain dengan rumus:

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

r_i adalah luas puncak senyawa lain yang tidak diketahui; *r_T* adalah jumlah semua luas puncak yang terdapat dalam kromatogram; jumlah semua senyawa lain yang diketahui dan tidak diketahui tidak boleh lebih dari 1,0%.

Hitung jumlah dalam mg, C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl, dalam tiap ml injeksi, dengan rumus:

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

C adalah kadar *Verapamil Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah verapamil hidroklorida dalam mg per ml yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar verapamil hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per ml dan besarnya faktor pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah luas puncak verapamil hidroklorida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. ■

Tambahan persyaratan:

■ **Senyawa sejenis** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Campuran pelarut mengandung air, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPF1*, *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPF1*, *Senyawa sejenis E Verapamil*

Hidroklorida BPF1, dan Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPF1 larutkan dalam Fase gerak hingga kadar Verapamil Hidroklorida BPF1 2,5 mg per ml; kadar Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPF1, Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPF1, dan Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPF1 masing-masing 0,0075 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, biarkan Larutan uji tereluasi selama tidak kurang dari 4 kali waktu retensi verapamil hidroklorida, dan ukur semua respon puncak yang terjadi. Waktu retensi Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida, Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida, Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida dan verapamil hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,5; 0,7 dan 1,0.

Hitung jumlah mg, masing-masing cemaran per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar dalam mg per ml Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida, Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida, dan Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida dalam mg per ml Larutan baku [Catatan Untuk menghitung cemaran lain, C adalah kadar dalam mg per ml Verapamil Hidroklorida BPF1 dalam Larutan baku]; L adalah jumlah verapamil hidroklorida dalam mg per ml yang tertera pada etiket; D adalah kadar verapamil hidroklorida dalam mg per ml Larutan uji, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per ml dan besarnya faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak cemaran dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Tambahan persyaratan:

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

Campuran pelarut mengandung air Buat larutan natrium asetat 0,015 N yang mengandung lebih kurang 33 ml asam asetat glasial P per liter.

Fase gerak Buat campuran Campuran pelarut mengandung air-asetonitril P-2-aminoheptana P (70:30:0,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Verapamil Hidroklorida BPF1, larutkan dalam Fase gerak hingga diperoleh kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan Fase gerak hingga kadar verapamil hidroklorida tidak lebih dari 2,5 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah Verapamil Hidroklorida BPF1 dan Senyawa Sejenis B Verapamil Hidroklorida BPF1 dalam Fase gerak hingga

kadar berturut-turut lebih kurang 1,9 mg per ml dan 1,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm sampai 15 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil berturut-turut lebih kurang 0,88 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil tidak kurang 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, dan biarkan Larutan uji tereluasi selama tidak kurang dari empat kali waktu retensi verapamil. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung jumlah dalam mg, verapamil hidroklorida, $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan, dengan rumus:

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

C adalah kadar Verapamil Hidroklorida BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; L adalah jumlah verapamil hidroklorida dalam mg per ml yang tertera pada etiket; D adalah kadar verapamil hidroklorida dalam mg per ml Larutan uji, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per ml dan besarnya faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak verapamil hidroklorida dalam Larutan uji dan Larutan baku.

TABLET VERAPAMIL HIDROKLORIDA Verapamil Hydrochloride Tablets

Perubahan:

Baku pembanding Verapamil Hidroklorida BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. ▪Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPF1, [3,4-dimetoksi-α-[3-(metilamino)propil]-α-(1-metiletil) benzenaasetoniril-monohidroklorida] ($C_{17}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$ BM 326,87), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Senyawa sejenis B Verapamil Hidroklorida BPF1, [Benzenaasetoniril, α-[2-[[2-(3,4-dimetoksi-fenil)etil] metilamino]etil]3,4dimetoksi-α-(1-metiletil)-monohidroklorida ($C_{26}H_{36}N_2O_4 \cdot HCl$ BM 477,05); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam

wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFi*. *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFi*.

Perubahan:

Disolusi <1231>

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

Alat Tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$ yang terlarut dengan mengukur selisih serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Verapamil Hidroklorida BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm dan 300 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Hilangkan persyaratan:

Penetapan kadar verapamil hidroklorida dan batas senyawa sejenis

Campuran pelarut mengandung air, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Verapamil Hidroklorida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFi*, [3,4-Dimetoksi- α -[3-(metilamino)-propil]- α -(1-metiletil)-benzenaasetonitril, monohidroklorida] *BPFi*, 3,4-dimetoksibenzaldehida dan 3,4-dimetoksibenzil alkohol, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,6 mg; 0,0048 mg; 0,0048 mg dan 0,0048 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg verapamil hidroklorida, masukkan kedalam tabung sentrifuga bersumbat, tambahkan 25 ml *Fase gerak*. Kocok selama 15 menit menggunakan pengocok mekanik, sentrifus dan jika perlu saring.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Verapamil Hidroklorida*. Waktu retensi relatif 3,4-dimetoksibenzil alkohol, [3,4-Dimetoksi- α -[3-(metilamino)-propil]- α -(1-metiletil)-benzenaasetonitril, monohidroklorida] *BPFi* dan 3,4-dimetoksibenzaldehida terhadap verapamil hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,29; 0,33 dan 0,53.

Hitung jumlah dalam mg, masing-masing senyawa sejenis dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar 3,4-Dimetoksi- α -[3-(metilamino)-propil]- α -(1-metiletil)-benzenaasetonitril,

monohidroklorida BPFi dan 3,4-dimetoksibenzaldehida, 3,4-dimetoksibenzil alkohol dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak senyawa sejenis dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*: tidak lebih dari 0,3% senyawa sejenis yang diperoleh. Jika ada senyawa lain, hitung persentase dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak senyawa lain yang tidak diketahui, dan r_T adalah jumlah semua respons puncak yang terdapat dalam kromatogram: jumlah semua senyawa lain yang diketahui dan tidak diketahui, tidak boleh lebih dari 1,0%.

Hitung jumlah dalam mg, $C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Verapamil Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak verapamil hidroklorida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan:

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Campuran pelarut mengandung air, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFi*, *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFi*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFi*, dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar *Verapamil Hidroklorida BPFi* 1,6 mg per ml; kadar *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFi*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFi*, dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFi* masing-masing 0,0048 mg per ml.

Larutan uji Gunakan seperti pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari 4 kali waktu retensi verapamil hidroklorida, dan ukur semua respon puncak. [Catatan Waktu retensi *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida*, *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida*, *Senyawa sejenis E Verapamil*

Hidroklorida dan verapamil hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,5; 0,7 dan 1,0.]

Hitung jumlah mg masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Senyawa sejenis *A* Verapamil Hidroklorida, Senyawa sejenis *E* Verapamil Hidroklorida, dan Senyawa sejenis *F* Verapamil Hidroklorida dalam mg per ml Larutan baku [Catatan Untuk menghitung kadar cemaran lain, *C* adalah kadar dalam mg per ml Verapamil Hidroklorida BPFi dalam Larutan baku]; dan r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak cemaran dalam Larutan uji dan Larutan baku.■

Tambahan persyaratan:

•Penetapan kadar

Campuran pelarut mengandung air Buat larutan natrium asetat 0,015 *N* yang mengandung lebih kurang 33 ml asam asetat glasial *P* per liter.

Fase gerak Buat campuran Campuran pelarut mengandung air-asetonitril *P*-2-aminoheptana *P* (70:30:0,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Verapamil Hidroklorida BPFi, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,6 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg verapamil hidroklorida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat, tambahkan 25 ml *Fase gerak*. Kocok selama 15 menit menggunakan pengocok mekanik, sentrifugasi dan jika perlu saring.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah Verapamil Hidroklorida BPFi dan Senyawa Sejenis *B* Verapamil Hidroklorida BPFi dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,9 mg per ml dan 1,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm sampai 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,9 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis *B* verapamil hidroklorida dan verapamil berturut-turut lebih kurang 0,88 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis *B* verapamil hidroklorida dan verapamil tidak kurang 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, dan biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari empat kali waktu retensi verapamil. Ukur semua respons puncak yang terjadi.

Hitung jumlah dalam mg, verapamil hidroklorida, $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$, dalam bagian serbuk yang digunakan, dengan rumus:

$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Verapamil Hidroklorida BPFi dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak verapamil hidroklorida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.■

VINBLASTIN SULFAT

Vinblastin Sulfate

Perubahan:

Baku pembanding *Vinblastin Sulfat BPFi*, ■sebelum ampul dibuka, biarkan pada suhu ruang.■ Setelah ampul dibuka, biarkan selama 30 menit hingga mencapai kelembaban ruang sebelum ditimbang. Lakukan penetapan menurut *Analisis Termogravimetri* seperti yang tertera pada *Analisis Termal* <741>, menggunakan 10 mg baku pembanding yang telah disetimbangkan dengan kelembaban ruang. Panaskan mulai dari suhu ruang hingga 200° dengan kecepatan 5° per menit dan dialiri dengan gas nitrogen *P* 40 ml per menit. Dari termogram tentukan jumlah kehilangan bobot antara suhu ruang dan sebuah titik pada plato sebelum terjadi peruraian (pada suhu lebih kurang 160°). Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin. [Catatan Buat pengenceran dengan air pada waktu akan digunakan; larutan untuk penetapan kadar disimpan dalam lemari pendingin dan harus digunakan dalam 7 hari.] *Vinkristin Sulfat BPFi* [Catatan Tidak diperlukan penetapan Susut pengeringan.] ■*Endotoksin BPFi* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.■

Perubahan:

Senyawa sejenis Masing-masing senyawa sejenis tidak lebih dari 1,0%; jumlah semua senyawa sejenis tidak lebih dari 3,0%.

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

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

Enceran larutan uji Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µl) Larutan uji dan Enceran larutan uji ke dalam kromatograf. Ukur respon senyawa sejenis yang tampak setelah puncak pelarut dari Larutan uji, r_i .

Hitung persentase jumlah semua senyawa sejenis dengan rumus:

$$\frac{100r_T}{(r_T + 25r_V)}$$

r_T adalah jumlah semua respons; r_V adalah respons puncak vinblastin dari Enceran larutan uji.

Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dengan rumus:

$$\frac{100r_i}{(r_T + 25r_V)}$$

Tambahan persyaratan:

Syarat lain Jika pada etiket tertera vinblastin sulfat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Vinblastin Sulfat untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera vinblastin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Vinblastin Sulfat untuk Injeksi*.

Tambahan persyaratan:

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan injeksi, etiket menyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

VINKRISTIN SULFAT

Vincristin Sulfate

Perubahan:

Baku pembanding *Vinkristin Sulfat BPF1*, merupakan ampul yang belum dibuka di tempat dingin. Setelah ampul dibuka, biarkan selama 30 menit hingga mencapai kelembaban ruang sebelum ditimbang. Panaskan zat dengan cara *Analisis Termogravimetri* seperti yang tertera pada *Analisis Termal* <741>, menggunakan sejumlah 10 mg zat, pada suhu antara suhu ruang dan 200°, kenaikan suhu 5° per menit dengan aliran gas *nitrogen P* 40 ml per menit. Dari termogram yang diperoleh tetapkan jumlah kehilangan bobot antara suhu ruang dan satu titik pada plato sebelum terjadi peruraian (pada suhu lebih kurang 160°). Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin. [Catatan Buat larutan dalam air pada saat akan digunakan; larutan untuk pengujian yang disimpan dalam lemari pendingin dapat digunakan dalam 15 hari.] *Vinblastin Sulfat BPF1*.

[Catatan Tidak diperlukan penetapan Susut pengeringan.]

Perubahan:

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

WARFARIN NATRIUM

Warfarin Sodium

Perubahan:

Baku pembanding *Warfarin BPF1*, merupakan bentuk asam dari Warfarin. Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. **Senyawa Sejenis A** *Warfarin BPF1* [3-(o-hidroksifenil)-5-fenil-2-sikloheksen-1-on] (C₁₈H₁₆O₂ BM 264,33). Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan:

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 25 ml air, atur pH hingga kurang dari 3,0 dengan *asam klorida P*, gunakan indikator kertas pH. Aduk campuran dan biarkan terbentuk endapan. Saring campuran dan simpan filtrat untuk uji *Identifikasi C*. Cuci endapan empat kali dengan 5 ml air. Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam. Gunakan warfarin yang diperoleh sebagai zat uji. Spektrum serapan inframerah zat uji yang didispersikan dalam *Kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Warfarin BPF1*.

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

C. Filtrat yang diperoleh dalam uji *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Natrium* cara A seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Hilangkan persyaratan:

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

Tambahan persyaratan:

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut Buat campuran air-metanol *P* (75:25).

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P*-*asam asetat glasial P* (68:32:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 24 mg Warfarin BPF_I, dan lebih kurang 24 mg *Senyawa sejenis A Warfarin BPF_I*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dengan 4 ml natrium hidroksida 0,1 N dan 50 ml metanol P. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L10. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak warfarin dan senyawa sejenis A warfarin tidak kurang dari 3,0 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 respon puncak dan ukur semua respons puncak. Waktu retensi relatif warfarin dan *senyawa sejenis A warfarin* berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam Warfarin Natrium yang digunakan dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C}{M} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar warfarin natrium dalam mg per ml *Larutan baku*; *M* adalah jumlah warfarin natrium dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak dari masing-masing cemaran, dan *r_s* adalah respons puncak utama warfarin dalam *Larutan uji*.

Perubahan:

Penetapan kadar

Dapar pH 7,4 Masukkan 1,36 g kalium fosfat monobasa P ke dalam labu tentukur 200-ml, dan larutkan dengan 50 ml air. Tambahkan 39,1 ml natrium hidroksida 0,2 N, dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 7,4 ± 0,1 dengan penambahan natrium hidroksida P atau asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran metanol P-air-asam asetat glasial P (64:36:1), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Atur perbandingan bila perlu.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 94 mg Warfarin BPF_I, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dalam 97,8 ml natrium hidroksida 0,1 N,

tambahkan 62,5 ml kalium fosfat monobasa 0,2 M, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini dan 15 ml *Dapar pH 7,4*, ke dalam labu Erlenmeyer.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, lakukan seperti yang tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* sebanyak 5 kali penyuntikan dan rekam respon puncak yang dihasilkan seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif warfarin tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respon puncak utama yang dihasilkan.

Hitung jumlah dalam mg Warfarin Natrium, C₁₉H₁₅Cl₂NaO₄, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{330,31}{308,34} \right) C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

330,31 dan 308,34 berturut-turut adalah bobot molekul warfarin natrium dan warfarin; *C* adalah kadar Warfarin BPF_I dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah luas respons warfarin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Tambahan persyaratan:

Penandaan Etiket menunjukkan bentuk amorf atau hablur.

LAMPIRAN

DAFTAR BAKU PEMBANDING BARU

1. *Albendazol BPFI*
2. *I-(3-azabisiklo[3,3,0]okt-3-il)-3-o-tolilsulfonilurea BPFI*
3. *Amlodipin Besilat BPFI*
4. *Asebutolol Hidroklorida BPFI*
5. *Azaeritromisin A BPFI*
6. *Azitromisin BPFI*
7. *Azitromisin Identifikasi BPFI*
8. *Azitromisin-N-Oksida BPFI*
9. *Betahistin Hidroklorida BPFI*
10. *Bisoprolol Fumarat BPFI*
11. *Bromheksin Hidroklorida BPFI*
12. *Budesonid BPFI*
13. *Buprenorfin Hidroklorida BPFI*
14. *Campuran Kesesuaian Sistem Didanosin BPFI*
15. *Campuran Senyawa Sejenis Ritonavir BPFI*
16. *Cemaran A Ramipril BPFI*
17. *Cemaran B Gliklazida BPFI*
18. *Cemaran B Ramipril BPFI*
19. *Cemaran C Ramipril BPFI*
20. *Cemaran D Ramipril BPFI*
21. *Cemaran F Gliklazida BPFI*
22. *Dekstran 10 kalibrasi BPFI*
23. *Dekstran 250 kalibrasi BPFI*
24. *Dekstran 4 kalibrasi BPFI*
25. *Dekstran 40 BPFI*
26. *Dekstran 40 kalibrasi BPFI*
27. *Dekstran 40 kesesuaian sistem BPFI*
28. *Dekstran 70 kalibrasi BPFI*
29. *Desoaminilazitromisin BPFI*
30. *Didanosin BPFI*
31. *Eritromisin A BPFI*
32. *Fenofibrat BPFI*
33. *Gabapentin BPFI*
34. *Garam Empedu BPFI*
35. *Gliklazida BPFI*
36. *Glimepirida BPFI*
37. *Hiosin Butilbromida BPFI*
38. *Irbesartan BPFI*
39. *Isomer Delta-3 Sefuroksim Aksetil BPFI*
40. *Diklofenak Kalium BPFI*
41. *Losartan Kalium BPFI*
42. *Ketorolak Trometamin BPFI*
43. *Klaritromisin BPFI*
44. *Klaritromisin untuk Identifikasi BPFI*
45. *Klopidogrel Bisulfat BPFI*
46. *Lisinopril BPFI*
47. *L-Tirosin BPFI*
48. *Meloksikam BPFI*
49. *Mometason Furoat BPFI*
50. *N-Demetilazitromisin BPFI*
51. *Nevirapin Anhidrat BPFI*
52. *Nevirapin Hemihidrat BPFI*
53. *Ofloksasin BPFI*
54. *Pankreatin Amilase dan Protease BPFI*
55. *Pankreatin Lipase BPFI*
56. *Penanda Dekstran V₀ BPFI*
57. *Penoksifilin BPFI*
58. *Pirasetam BPFI*
59. *Ramipril BPFI*
60. *Repaglinida BPFI*
61. *Ribavirin BPFI*
62. *Ritonavir BPFI*
63. *Sefamandol Nafat BPFI*
64. *Sefazolin BPFI*
65. *Seftizoksim BPFI*
66. *Sefuroksim Aksetil BPFI*
67. *Senyawa Sejenis A Buprenorfin Hidroklorida BPFI*
68. *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI*
69. *Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPFI*
70. *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI*
71. *Senyawa Sejenis A Gemfibrozil BPFI*
72. *Senyawa Sejenis A Glimepirida BPFI*
73. *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI*
74. *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFI*
75. *Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPFI*
76. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksid Hidroklorida BPFI*
77. *Senyawa Sejenis A Meloksikam BPFI*
78. *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI*
79. *Senyawa Sejenis A Ofloksasin BPFI*
80. *Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFI*
81. *Senyawa Sejenis A Vekuronium Bromida BPFI*
82. *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI*
83. *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI*
84. *Senyawa Sejenis B Gabapentin BPFI*
85. *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPFI*
86. *Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFI*
87. *Senyawa Sejenis B Meloksikam BPFI*
88. *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPFI*
89. *Senyawa Sejenis B Repaglinida BPFI*
90. *Senyawa Sejenis B Vekuronium Bromida BPFI*
91. *Senyawa Sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI*
92. *Senyawa Sejenis C Bromheksin BPFI*
93. *Senyawa Sejenis C Fenofibrat BPFI*
94. *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPFI*
95. *Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPFI*
96. *Senyawa Sejenis C Meloksikam BPFI*
97. *Senyawa Sejenis C Repaglinida BPFI*
98. *Senyawa Sejenis C Vekuronium Bromida BPFI*
99. *Senyawa Sejenis D Gabapentin BPFI*
100. *Senyawa Sejenis D Glimepirid BPFI*
101. *Senyawa Sejenis D Meloksikam BPFI*
102. *Senyawa Sejenis E Gabapentin BPFI*
103. *Senyawa Sejenis E Hiosin Butilbromida BPFI*
104. *Senyawa Sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI*

- | | |
|---|-------------------------------------|
| 105. <i>Senyawa Sejenis F Vekuronium Bromida BPFi</i> | 109. <i>Sulbaktam BPFi</i> |
| 106. <i>Senyawa Sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFi</i> | 110. <i>Tenoksikam BPFi</i> |
| 107. <i>Senyawa Sejenis Terbutalin Sulfat BPFi</i> | 111. <i>Vekuronium Bromida BPFi</i> |
| 108. <i>Spiramisin BPFi</i> | |

DAFTAR BAKU PEMBANDING DENGAN PERUBAHAN

- | | |
|--|--|
| 1. <i>Alopurinol BPFi</i> | 36. <i>Gemfibrozil BPFi</i> |
| 2. <i>17 α-Dihidroekuilin BPFi</i> | 37. <i>Gentamisin Sulfat BPFi</i> |
| 3. <i>Amikasin BPFi</i> | 38. <i>Griseofulvin BPFi</i> |
| 4. <i>Ampisilin Trihidrat BPFi</i> | 39. <i>Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik BPFi</i> |
| 5. <i>Atropin Sulfat BPFi</i> | 40. <i>Hidrokinon BPFi</i> |
| 6. <i>Beklometason Dipropionat BPFi</i> | 41. <i>Hidroklorotiazida BPFi</i> |
| 7. <i>Betametason Natrium Fosfat BPFi</i> | 42. <i>Hidrokortison BPFi</i> |
| 8. <i>Betametason Valerat BPFi</i> | 43. <i>Kanamisin Sulfat BPFi</i> |
| 9. <i>Bromokriptin Mesilat BPFi</i> | 44. <i>Klidinium Bromida BPFi</i> |
| 10. <i>Dapson BPFi</i> | 45. <i>Klordiazepoksid Hidroklorida BPFi</i> |
| 11. <i>Daurorubisin Hidroklorida BPFi</i> | 46. <i>Kolkhisin BPFi</i> |
| 12. <i>Deferoksamin Mesilat BPFi</i> | 47. <i>Levodopa BPFi</i> |
| 13. <i>Deksametason Asetat BPFi</i> | 48. <i>Loperamida Hidroklorida BPFi</i> |
| 14. <i>Deksametason Fosfat BPFi</i> | 49. <i>Medroksiprogesteron Asetat BPFi</i> |
| 15. <i>Deksibromfeniramin Maleat BPFi</i> | 50. <i>Metasiklin Hidroklorida BPFi</i> |
| 16. <i>Deksklorfeniramin Maleat BPFi</i> | 51. <i>Nordazepam BPFi</i> |
| 17. <i>Dekstrometorfan BPFi</i> | 52. <i>Norgestrel BPFi</i> |
| 18. <i>Dekstrometorfan Hidrobromida BPFi</i> | 53. <i>Parasetamol BPFi</i> |
| 19. <i>Demeklosiklin Hidroklorida BPFi</i> | 54. <i>Pirimetamin BPFi</i> |
| 20. <i>Diazepam BPFi</i> | 55. <i>Salbutamol Sulfat BPFi</i> |
| 21. <i>Dibukain Hidroklorida BPFi</i> | 56. <i>Senyawa Sejenis A Diazepam BPFi</i> |
| 22. <i>Dietilkarbamazin Sitrat BPFi</i> | 57. <i>Senyawa Sejenis A Diazepam BPFi</i> |
| 23. <i>Dietilstilbestrol BPFi</i> | 58. <i>Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPFi</i> |
| 24. <i>Difenhidramin Hidroklorida BPFi</i> | 59. <i>Silometazolin Hidroklorida BPFi</i> |
| 25. <i>Difenoksilat Hidroklorida BPFi</i> | 60. <i>Streptomisin Sulfat BPFi</i> |
| 26. <i>Digoksin BPFi</i> | 61. <i>Sefaleksin BPFi</i> |
| 27. <i>Dihidroergotamin Mesilat BPFi</i> | 62. <i>Sefradin BPFi</i> |
| 28. <i>Dihidrostreptomisin Sulfat BPFi</i> | 63. <i>Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFi</i> |
| 29. <i>Dimenhidrinat BPFi</i> | 64. <i>Senyawa Sejenis B Ranitidin BPFi</i> |
| 30. <i>Doksisiklin Hiklat BPFi</i> | 65. <i>Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFi</i> |
| 31. <i>Doksorubisin Hidroklorida BPFi</i> | 66. <i>Siproheptadin Hidroklorida BPFi</i> |
| 32. <i>Dopamin Hidroklorida BPFi</i> | 67. <i>Sitarabin BPFi</i> |
| 33. <i>Ekuilin BPFi</i> | 68. <i>Streptomisin Sulfat BPFi</i> |
| 34. <i>Estron BPFi</i> | 69. <i>Teofilin BPFi</i> |
| 35. <i>Etinil Estradiol BPFi</i> | 70. <i>Tetrasiklin Hidroklorida BPFi</i> |

UJI REAKTIVITAS SECARA BIOLOGI IN-VIVO <251>

Uji berikut dirancang untuk menentukan respons biologik hewan terhadap plastik elastomer dan bahan polimer lain yang kontak dengan penderita secara langsung atau tidak langsung, atau dengan penyuntikan ekstrak khusus yang dibuat dari bahan uji. Hal yang penting yaitu menyediakan daerah permukaan spesifik untuk ekstraksi. Jika daerah permukaan spesimen tidak dapat ditentukan, gunakan 100 mg elastomer atau 200 mg plastik atau bahan lain untuk setiap ml cairan ekstraksi. Juga penting

berhati-hati dalam penyediaan bahan-bahan yang akan disuntikkan atau dimasukkan guna menghindari kontaminasi mikroba dan zat asing lain.

Tiga uji diuraikan di bawah ini. *Uji Injeksi Sistemik* dan *Uji Intrakutan* digunakan untuk bahan elastomer, terutama untuk tutup elastomer dengan *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vitro <241>* yang sesuai telah menunjukkan reaktivitas biologi yang bermakna. Kedua uji ini digunakan untuk plastik dan polimer lain di samping uji ketiga, *Uji Implantasi*, yaitu untuk menguji kesesuaian bahan yang dimaksudkan untuk penggunaan dalam pembuatan wadah dan kelengkapannya, untuk penggunaan dalam sediaan parenteral, alat kesehatan, implanan,

dan sistem lain. Ketiga uji ini diperlukan untuk bahan atau alat kesehatan untuk menetapkan klasifikasi plastik dan polimer lain berdasarkan Uji Reaktivitas Biologi in-vivo.

Dalam bab ini berlaku definisi berikut: *Sampel* adalah spesimen yang diuji atau ekstrak yang dibuat dari spesimen tersebut. *Blangko* terdiri dari media ekstraksi yang sama dalam jumlah yang sama dengan yang digunakan untuk mengekstraksi spesimen yang diuji, yang diperlakukan dengan cara yang sama seperti media ekstraksi yang mengandung spesimen uji. *Kontrol Negatif* adalah spesimen yang tidak memberikan reaksi pada kondisi uji.

Klasifikasi Plastik Plastik diklasifikasikan menjadi enam kelas seperti yang tertera pada Tabel 1. Klasifikasi berdasarkan respons terhadap serangkaian uji in-vivo yang ditetapkan untuk berbagai ekstrak, bahan dan cara pemberian. Uji ini berhubungan langsung dengan penggunaan akhir wadah plastik. Cairan ekstrak yang dipilih mewakili pembawa dalam sediaan yang akan kontak dengan plastik tersebut. Klasifikasi dalam Tabel 1 memberikan informasi untuk pemasok, pemakai dan pabrik plastik, berupa ringkasan uji yang ditentukan oleh FI untuk wadah injeksi dan alat kesehatan.

Kecuali untuk Uji Implantasi, prosedur berdasarkan penggunaan ekstrak yang tergantung pada daya tahan bahan terhadap panas, dilakukan pada salah satu dari 3 suhu yaitu 50°, 70°, dan 121°. Oleh karena itu penandaan kelas plastik harus disertai dengan suhu ekstraksinya; misalnya IV - 121°, yang menunjukkan plastik kelas IV yang diekstraksi pada suhu 121°, atau I-50°, yang menunjukkan plastik kelas I yang diekstraksi pada suhu 50°. Plastik dapat diklasifikasi sebagai Plastik BPFI Kelas I sampai Kelas VI apabila didasarkan pada kriteria respons yang ditentukan dalam Tabel 1.

Klasifikasi tidak berlaku untuk plastik yang dimaksudkan untuk wadah sediaan oral atau topikal, atau yang mungkin digunakan sebagai bagian dari formulasi obat. Tabel 1 tidak berlaku untuk elastomer alamiah yang harus diuji dalam Injeksi Natrium Klorida dan Minyak Nabati saja.

Uji Injeksi Sistemik dan Uji Intrakutan masing-masing dirancang untuk menentukan respons biologik sistemik dan lokal hewan terhadap plastik dan polimer lain dengan penyuntikan dosis tunggal ekstrak khusus yang disiapkan dari Sampel. Uji Implantasi dirancang untuk menilai reaksi jaringan hidup terhadap plastik dan polimer lain dengan

implantasi Sampel ke dalam jaringan hewan. Persiapan yang tepat dan penempatan spesimen secara aseptik penting dalam melaksanakan Uji Implantasi.

Semua uji dirancang untuk plastik dan polimer lain dalam kondisi penggunaannya masing-masing. Bila bahan akan mengalami proses pencucian atau sterilisasi sebelum penggunaan akhir, maka uji harus dilakukan pada Sampel yang dibuat dari spesimen yang telah mengalami proses sama.

Faktor seperti komposisi bahan, prosedur pembuatan dan pembersihan, media kontak, tinta, perekat, absorpsi, adsorpsi dan permeabilitas pengawet dan kondisi penyimpanan mungkin juga mempengaruhi kesesuaian suatu bahan untuk penggunaan tertentu. Evaluasi terhadap faktor tersebut dilakukan dengan berbagai uji khusus tambahan yang sesuai sebelum menentukan kesesuaian bahan untuk tujuan penggunaannya.

Media Ekstraksi Injeksi Natrium Klorida seperti yang tertera pada monografi. Gunakan Injeksi natrium klorida P 0,9%.

Larutan alkohol P 1 dalam 20 pada larutan Injeksi Natrium Klorida.

Polietilen Glikol 400 P

Minyak Nabati Gunakan Oleum Sesami yang baru dimurnikan, Oleum Lini atau minyak nabati lain yang sesuai.

Pembawa sediaan obat. (Jika perlu).

Air untuk injeksi P.

[Catatan Oleum Sesami, Oleum Lini atau minyak nabati lain yang sesuai memenuhi persyaratan tambahan berikut: Siapkan bahan bila mungkin minyak yang baru dimurnikan. Suntik secara intrakutan tiga ekor kelinci yang telah disiapkan dengan minyak tersebut dengan dosis 0,2 ml pada masing-masing 10 tempat per hewan, dan amati pada 24 jam, 48 jam, dan 72 jam setelah suntikan. Berikan skor penilaian seperti yang tertera pada Tabel 5 di setiap tempat suntikan. Untuk 3 ekor kelinci (30 tempat suntikan), pada setiap waktu pengamatan, respons rata-rata berupa eritema tidak boleh lebih besar dari 0,5 dan berupa edema tidak boleh lebih besar dari 1,0, dan tidak satu tempatpun yang memperlihatkan diameter reaksi jaringan lebih dari 10 mm, residu minyak di tempat penyuntikan tidak boleh disalah-artikan sebagai edema. Jaringan yang mengalami edema akan memutih bila ditekan perlahan.]

Tabel 1 Klasifikasi Plastik

Kelas Plastik ^a						Uji yang dilakukan			
I	II	III	IV	V	VI	Bahan uji	Hewan	Dosis	Prosedur ^b
X	X	X	X	X	X	Ekstrak sampel dalam <i>Injeksi Natrium Klorida</i>	Mencit	50 ml/kg	A (iv)
X	X	X	X	X	X		Kelinci	0,2 ml/ekor pada tiap 10 tempat penyuntikan	B
	X	X	X	X	X	Ekstrak sampel dalam <i>Larutan Alkohol P</i> dalam <i>Larutan Injeksi Natrium Klorida 1</i> dalam 20	Mencit	50 ml/kg	A (iv)
	X	X	X	X	X		Kelinci	0,2 ml/ekor pada tiap 10 tempat penyuntikan	B
		X		X	X	Ekstrak sampel dalam <i>Polietilen Glikol 400</i>	Mencit	10 ml/kg	A (ip)
				X	X		Kelinci	0,2 ml/ekor pada tiap 10 tempat penyuntikan	B
		X	X	X	X	Sampel dalam <i>Minyak Nabati</i>	Mencit	50 ml/kg	A (ip)
			X	X	X		Kelinci	0,2 ml/ekor pada tiap 10 tempat penyuntikan	B
			X		X	Sampel strip implan	Kelinci	4 strip/ekor	C

^a Uji yang diperlukan untuk setiap kelas dinyatakan dengan tanda "x" dalam kolom yang tersedia

^b Keterangan : A (ip) – Uji Injeksi Sistemik (intraperitoneal);
A (iv) – Uji Injeksi Sistemik (intravena);
B – Uji Intrakutan;
C – Uji Implantasi (implantasi intramuskular)

Alat

Otoklaf Gunakan otoklaf yang dapat mempertahankan suhu $121^{\circ} \pm 2,0^{\circ}$, dilengkapi dengan termometer, pengukur tekanan, lubang ventilasi, rak yang cukup untuk menampung wadah uji di atas permukaan air dan sistem pendingin air yang akan mendinginkan wadah uji sampai suhu lebih kurang 20° , tetapi tidak di bawah suhu 20° , segera setelah siklus pemanasan.

Oven Gunakan oven, sebaiknya model "sirkulasi paksa", yang akan mempertahankan rentang suhu kerja 50° hingga 70° dalam kisaran $\pm 2^{\circ}$.

Wadah untuk ekstraksi Gunakan hanya wadah seperti ampul atau tabung biakan bertutup ulir, yang terbuat dari kaca Tipe I. Bila digunakan tabung biakan, atau yang setara, bertutup ulir berlapis elastome yang sesuai, seluruh permukaan lapisan elastometer yang terpapar dilindungi dengan piringan padat netral setebal 0,05 mm hingga 0,075 mm. Cakram yang sesuai dapat dibuat dari politetrafluoroetilen (politef).

Penyiapan alat Bersihkan semua alat gelas dengan campuran pembersih asam kromat, jika perlu dengan asam nitrat panas, kemudian dibilas dengan air. Bersihkan alat pemotong dengan cara yang sesuai (misalnya bersihkan berturut-turut dengan aseton dan metilen klorida) sebelum digunakan untuk membagi

spesimen. Bersihkan alat-alat lain dengan menggosok dengan detergen yang sesuai dan bilas dengan air. Sterilkan wadah dan alat yang digunakan untuk ekstraksi, pemindahan, dan pemberian bahan uji kemudian keringkan dengan cara yang sesuai. [Catatan Bila digunakan etilen oksida untuk sterilisasi, diperlukan jangka waktu yang cukup untuk menghilangkan gas dengan sempurna.]

Prosedur Penyiapan Sampel Uji Injeksi Sistemik dan Uji Intrakutan dapat dilakukan dengan menggunakan ekstrak yang sama, atau dibuat ekstrak yang terpisah untuk masing-masing uji. Pilih dan bagi menjadi bagian-bagian *Sampel* dengan ukuran seperti yang tertera pada *Tabel 2*. Buang partikel seperti serat dan partikel bebas dengan memperlakukan setiap bagian *Sampel* atau *Kontrol Negatif* dengan cara sebagai berikut: Masukkan *Sampel* ke dalam labu tentukur 100-ml bertutup kaca yang terbuat dari kaca Tipe I, dan tambahkan lebih kurang 70 ml air untuk *injeksi P*. Kocok selama lebih kurang 30 detik dan buang airnya, ulangi pencucian dan keringkan potongan sampel untuk ekstraksi dengan *Minyak Nabati* dalam oven pada suhu tidak lebih dari 50° . [Catatan Tidak boleh membersihkan *Sampel* dengan kain kering atau basah atau dengan membilas atau mencuci dengan pelarut organik, surfaktan, dsb.]

Tabel 2 Luas Permukaan Spesimen yang Digunakan^{1*}

Bentuk Bahan	Ketebalan	Jumlah <i>Sampel</i> untuk setiap 20 ml Media Ekstraksi	Dibagi menjadi
Film atau lembaran	< 0,5 mm	Setara dengan luas permukaan total 120 cm ² (kedua sisi)	Strip kira-kira 5 x 0,3 cm
	0,5 – 1 mm	Setara dengan luas permukaan total 60 cm ² (kedua sisi)	
Pipa/tabung	< 0,5 mm (dinding)	Panjang (dalam cm) = 120 cm ² / (jumlah keliling diameter dalam dan diameter luar)	Potongan kira-kira 5 x 0,3 cm
	0,5 – 1 mm (dinding)	Panjang (dalam cm) = 60 cm ² / (jumlah keliling diameter dalam dan diameter luar)	
Lempengan, pipa/tabung dan bahan cetakan	> 1 mm	Setara dengan luas permukaan total 60 cm ² (semua permukaan yang terpapar)	Potongan sampai kira-kira 5 x 0,3 cm
Elastomer	> 1 mm	Setara dengan luas permukaan total 25 cm ² (semua permukaan yang terpapar)	Tidak boleh dibagi ^{2*}

^{1*} Bila luas permukaan tidak dapat ditentukan karena konfigurasi spesimen, gunakan 0,1 g elastomer atau 0,2 g plastik atau polimer lain untuk setiap 1 ml cairan ekstraksi.

^{2*} Tutup elastomer cetakan diuji utuh.

Penyiapan ekstrak Masukkan *Sampel* uji yang telah disiapkan ke dalam wadah ekstraksi dan tambahkan 20 ml media ekstraksi yang sesuai. Ulangi cara ini untuk setiap media ekstraksi yang diperlukan untuk uji. Juga siapkan 20 ml blangko setiap media untuk penyuntikan paralel dan dengan cara yang sama sebagai pembanding. Ekstraksi dengan memanaskan dalam otoklaf pada suhu 121° selama 60 menit, dalam oven pada suhu 70° selama 24 jam, atau pada suhu 50° selama 72 jam. Biarkan cairan dalam wadah beberapa lama untuk mencapai suhu ekstraksi.

[*Catatan Kondisi ekstraksi tidak boleh menyebabkan perubahan fisik seperti fusi atau lelehnya potongan Sampel, yang menyebabkan berkurangnya luas permukaan yang tersedia. Sedikit per lengketan antara potongan sampel dapat diterima. Masukkan potongan yang telah dibersihkan satu per satu ke dalam media. Bila digunakan tabung biakan bertutup ulir untuk ekstraksi dalam otoklaf dengan Minyak Nabati, tutup ulir harus cukup rapat dengan pita peka tekanan.*]

Dinginkan sampai kira-kira suhu kamar tetapi tidak kurang dari 20°, kocok kuat selama beberapa menit dan segera enaptuangkan setiap ekstrak secara aseptik ke dalam wadah kering dan steril. Simpan ekstrak pada suhu antara 20° dan 30°, dan jangan digunakan untuk uji setelah lebih dari 24 jam. Hal yang penting adalah kontak antara media ekstraksi dengan daerah permukaan plastik yang tersedia, waktu dan suhu selama ekstraksi, pendinginan yang semestinya, pengocokan dan proses enap tuang, dan penanganan aseptik serta penyiapan ekstrak setelah ekstraksi.

Uji Injeksi Sistemik

Uji ini dirancang untuk menilai respons sistemik terhadap ekstrak bahan uji setelah disuntikkan pada mencit.

Hewan uji Gunakan mencit putih sehat dan belum pernah digunakan sebelumnya, bobot tubuh antara 17 g dan 23 g. Untuk setiap kelompok uji gunakan mencit dari sumber yang sama. Air dan makanan yang biasa digunakan untuk hewan percobaan laboratorium dengan komposisi yang telah diketahui, diberikan secukupnya.

Prosedur [*Catatan Kocok kuat-kuat setiap ekstrak sebelum disuntikkan, untuk memastikan bahwa bahan yang terekstraksi terbagi rata. Akan tetapi, partikel yang terlihat tidak boleh disuntikkan secara intravena.*] Suntik masing-masing 5 ekor mencit dari kelompok uji dengan *Sampel* atau *Blangko* seperti yang tertera pada Tabel 3, kecuali untuk setiap gram ekstrak *Sampel* yang dibuat dengan *Polietilen Glikol 400* dan blangko, encerkan dengan 4,1 bagian volume *Larutan Injeksi Natrium Klorida* untuk memperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 200 mg polietilen glikol per ml.

Amati hewan uji segera setelah penyuntikan, setelah 4 jam, dan kemudian sekurang-kurangnya setelah 24 jam, 48 jam dan 72 jam. Bila selama masa observasi tidak satupun di antara hewan yang diberi ekstrak *Sampel* menunjukkan reaktivitas biologik yang lebih besar secara signifikan dibanding hewan yang memperoleh *Blangko*, maka *Sampel* memenuhi persyaratan uji. Bila 2 ekor atau lebih mencit mati, atau bila terlihat perilaku abnormal seperti

konvulsi atau prostasi pada 2 ekor mencit atau lebih, atau bila terjadi penurunan bobot tubuh lebih dari 2 g pada 3 ekor mencit atau lebih, maka *Sampel* tidak memenuhi persyaratan uji. Bila hewan yang diberi *Sampel* ada yang memperlihatkan sedikit tanda-tanda reaktivitas biologik dan tidak lebih dari 1 ekor hewan memperlihatkan gejala reaktivitas biologik yang nyata atau mati, ulangi uji dengan menggunakan kelompok yang terdiri dari 10 ekor mencit. Pada uji ulang, ke 10 ekor hewan yang diberi *Sampel* tidak boleh memperlihatkan reaktivitas biologik yang lebih besar secara signifikan dibanding hewan yang diberi *Blangko* selama periode pengamatan.

Tabel 3 Prosedur Injeksi - Uji Injeksi Sistemik

Ekstrak atau Blangko	Dosis per kg	Cara Pemberian*	Kecepatan Injeksi, µl/detik
<i>Injeksi Natrium Klorida</i>	50 ml	IV	100
Larutan 1 dalam 20 Alkohol P dalam <i>Injeksi Natrium Klorida</i>			
<i>Polietilen Glikol 400</i>	10 g	IP	-
Zat pembawa	50 ml	IV	100
sediaan obat (bila perlu)	50 ml	IP	-
<i>Minyak Nabati</i>	50 ml	IP	-

- * IV = intravena (sampel dan blangko dalam pembawa air)
IP = intraperitoneal (sampel dan blangko dalam pembawa minyak)

Uji Intrakutan

Uji ini dirancang untuk menilai respons lokal terhadap ekstrak bahan uji setelah penyuntikan intrakutan pada kulit kelinci.

Hewan Uji Pilih kelinci albino sehat dan berkulit tipis dan bulunya dapat dicukur pendek dan kulitnya bebas dari iritasi mekanis atau trauma. Dalam memperlakukan hewan uji, tempat penyuntikan jangan disentuh selama waktu pengamatan, kecuali untuk membedakan antara edema dan residu minyak ikan [*Catatan Kelinci yang sebelumnya digunakan untuk uji yang tidak berhubungan, misalnya Uji Pirogen <231>, dan yang telah mendapat masa istirahat yang ditentukan, boleh digunakan untuk uji asal kulitnya bersih dan tidak cacat.*]

Prosedur [*Catatan Kocok kuat-kuat setiap ekstrak sebelum disuntikkan, untuk memastikan bahwa bahan yang terekstraksi terbagi rata.*] Pada

hari uji, cukur bulu bagian punggung hewan uji pada kedua sisi tulang belakang hingga diperoleh daerah uji yang cukup. Hindari iritasi mekanis dan trauma. Bersihkan rambut yang lepas dengan pompa hisap. Bila perlu seka kulit dengan alkohol encer dan keringkan sebelum disuntik. Lebih dari satu ekstrak dari bahan tertentu dapat digunakan untuk tiap ekor kelinci, bila telah dipastikan bahwa hasil uji tidak akan dipengaruhi. Untuk setiap *Sampel* gunakan 2 ekor hewan dan suntik masing-masing hewan secara intrakutan dengan menggunakan satu sisi hewan untuk *Sampel* dan sisi lainnya untuk *Blangko*, seperti yang tertera pada Tabel 4.

Tabel 4 Uji Intrakutan

Ekstrak atau Blangko	Jumlah tempat penyuntikan (per ekor)	Dosis, µl per tempat penyuntikan
Sampel	5	200
Blangko	5	200

[*Catatan Encerkan setiap gram ekstrak Sampel yang dibuat dengan Polietilen Glikol 400, dan Blangko, dengan 7,4 volume Injeksi Natrium klorida untuk memperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 120 mg polietilen glikol per ml.*]

Tabel 5 Penilaian Reaksi Kulit

Eritema dan Pembentukan Eskar	Skor
Tidak ada eritema	0
Eritema sangat sedikit (hampir tidak terlihat)	1
Eritema jelas terlihat	2
Eritema sedang sampai berat	3
Eritema berat (merah tua) sampai pembentukan sedikit eskar (kerusakan yang lebih dalam)	4
Pembentukan Edema*	Skor
Tidak ada edema	0
Edema sangat sedikit (hampir tidak terlihat)	1
Edema sedikit (tepi area terlihat sedikit menonjol)	2
Edema sedang (menonjol kira-kira 1 mm)	3
Edema berat (menonjol lebih dari 1 mm dan lebih luas dari daerah paparan)	4

* Tidak termasuk edema non inflamasi (mekanis) dari blangko atau cairan ekstraksi

Amati tempat penyuntikan terhadap adanya reaksi jaringan seperti eritema, edema, dan nekrosis. Bila perlu, seka kulit perlahan-lahan dengan alkohol encer untuk membantu pengamatan. Amati semua hewan pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam setelah penyuntikan. Berikan skor penilaian untuk ekstrak *Sampel* dan *Blangko* ditentukan pada setiap interval penilaian (24 jam, 48 jam dan 72 jam) untuk setiap ekor kelinci. Setelah penilaian 72 jam, semua skor eritema ditambah skor edema dijumlah untuk masing-

masing *Sampel* dan *Blangko*. Bagi masing-masing jumlah dengan 12 (2 hewan x 3 waktu penilaian x 2 kategori penilaian) untuk menentukan skor rata-rata keseluruhan untuk setiap *Sampel* versus setiap *Blangko*. Persyaratan uji dipenuhi jika perbedaan skor rata-rata antara *Sampel* dan *Blangko* tidak lebih dari 1,0, bila pada waktu pengamatan reaksi rata-rata lebih besar secara meragukan dari reaksi data-data *Blangko*, ulangi uji dengan menggunakan 3 ekor kelinci tambahan. Persyaratan uji dipenuhi bila perbedaan skor rata-rata antara *Sampel* dan *Blangko* tidak lebih dari 1,0.

Uji Implantasi

Uji implantasi dirancang untuk menilai bahan plastik dan polimer lain yang kontak langsung dengan jaringan hidup. Hal yang penting adalah penyiapan strip implantasi dan implantasi secara tepat dengan kondisi aseptik. Siapkan untuk implantasi 8 strip *Sampel* dan 4 strip *Plastik Kontrol Negatif BPF1*. Setiap strip harus berukuran tidak kurang dari 10 mm x 1 mm. Tepi strip harus sehalus mungkin untuk menghindari trauma mekanis tambahan sewaktu implantasi. Strip dengan ukuran minimum tertentu diimplantasi menggunakan jarum hipodermik (ukuran 15 hingga 19) dengan ujung intravena dan trokar steril. Gunakan jarum steril untuk tempat memasukkan strip plastik steril secara aseptik, atau masukkan setiap strip bersih ke dalam jarum, kanula dan bagian tengahnya dilindungi oleh penutup yang sesuai, dan kemudian lakukan prosedur sterilisasi yang sesuai. [Catatan Bila digunakan etilen oksida, diperlukan jangka waktu yang cukup untuk menghilangkan gas dengan sempurna.]

Hewan Uji Pilih kelinci dewasa sehat dengan bobot tubuh tidak kurang dari 2,5 kg, dan otot paravertebralnya cukup besar untuk diimplantasi dengan strip uji. Jangan menggunakan jaringan otot lain selain otot paravertebral. Hewan harus dianestesi dengan bahan anestesi yang biasa digunakan sampai derajat yang cukup dalam untuk mencegah gerakan otot, seperti berkedut.

Prosedur Lakukan uji dalam ruangan bersih. Pada hari uji atau hingga 20 jam sebelum uji dilakukan, cukur bulu kelinci pada kedua sisi tulang belakang. Bersihkan rambut yang lepas dengan pompa hisap. Seka kulit dengan alkohol encer dan keringkan kulit sebelum disuntik.

Implantasi 4 strip *Sampel* ke dalam otot paravertebral pada satu sisi tulang belakang masing-masing dari kedua kelinci, 2,5 hingga 5 cm dari garis tengah sejajar dengan tulang belakang, dan terpisah lebih kurang 2,5 cm satu sama lain. Dengan cara yang sama implantasi 2 strip *Plastik Kontrol Negatif BPF1* ke dalam otot paravertebral sisi yang berlawanan dari setiap kelinci. Masukkan stilet steril ke dalam jarum untuk menahan strip implan dalam jaringan sewaktu menarik jarum.

Bila terjadi pendarahan yang berlebihan setelah implantasi masukkan strip kedua di tempat lain.

Pelihara hewan tersebut selama tidak kurang dari 120 jam, dan korbakan pada akhir waktu pengamatan dengan memberikan dosis berlebihan bahan anestesi atau bahan lain yang sesuai. Tunggu beberapa waktu sampai jaringan dapat dipotong tanpa menimbulkan pendarahan. Periksa secara makroskopik daerah jaringan sekitar bagian tengah dari setiap strip implan. Gunakan kaca pembesar dan sumber cahaya tambahan. Amati tempat implantasi *Sampel* dan *Kontrol* terhadap terjadinya pendarahan, nekrosis, perubahan warna, dan infeksi kemudian catat hasil pengamatan. Ukur enkapsulasi, bila ada dengan mengukur lebar kapsul (tepi rongga yang ditempati implan *Kontrol* atau *Sampel* ke bagian tepi kapsul) bulatkan sampai 0,1 mm. Beri skor untuk enkapsulasi sesuai dengan *Tabel 6*.

Hitung perbedaan antara skor rata-rata *Sampel* dan *Kontrol*. Persyaratan dipenuhi bila perbedaan tidak melebihi 1,0 atau bila perbedaan antara skor rata-rata *Sampel* dan *Kontrol* untuk lebih dari satu di antara empat tempat implantasi tidak lebih dari 1 untuk semua hewan yang diimplantasi.

Tabel 6 Penilaian Enkapsulasi dalam Uji Implantasi

Lebar kapsul	Skor
Tidak ada	0
Hingga 0,5 mm	1
0,6 – 1,0 mm	2
1,1 – 2,0 mm	3
Lebih dari 2,0 mm	4

Toksisitas Abnormal

Uji toksisitas abnormal dimaksudkan untuk mendeteksi suatu bahan uji terhadap adanya reaktivitas biologik yang tidak diharapkan dan tidak dapat diterima. Uji *in-vivo* ini adalah untuk penilaian keamanan sediaan biologik (seperti: antitoksin, antibisa, darah, derivat darah, serum kekebalan, alat bantu diagnosa imunologik, toksoid, vaksin, dan produk sejenis) dan bahan untuk *Perangkat Infus dan Transfusi* <181>, *Tutup Elastomerik untuk Injeksi* <721>, dan *Wadah* <1271>.

Prosedur

Pilih 5 ekor mencit sehat yang belum pernah digunakan untuk pengujian, bobot tubuh antara 17 g dan 23 g, kecuali bila ditentukan lain dalam masing-masing monografi atau tempat lain dalam bab ini dan pelihara dengan diet seimbang yang cukup. Siapkan larutan uji seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Kecuali bila ditentukan lain dalam masing-masing monografi atau dalam

bab ini, suntikkan intravena satu dosis 0,5 ml larutan uji pada masing-masing mencit menggunakan jarum ukuran 26 dengan panjang yang sesuai, atau panjang ditentukan di bawah ini. Amati hewan uji selama 48 jam setelah penyuntikan. Bila akhir 48 jam, semua hewan tersebut hidup dan tidak lebih dari seekor hewan menunjukkan gejala reaksi yang tidak biasa diharapkan dari derajat toksisitas yang berhubungan dengan bahan tersebut, persyaratan uji ini dipenuhi. Bila satu atau lebih hewan mati atau lebih dari seekor hewan menunjukkan tanda toksisitas abnormal atau toksisitas yang tidak diinginkan dari bahan uji, ulangi uji menggunakan paling sedikit 10 ekor mencit lain yang serupa dengan yang digunakan untuk uji awal, tetapi bobot tubuh $20 \text{ g} \pm 1 \text{ g}$. bila semua hewan hidup selama 48 jam dan tidak menunjukkan gejala yang menunjukkan indikasi toksisitas abnormal atau toksisitas yang tidak seharusnya dari bahan tersebut, persyaratan uji dipenuhi.

Untuk bahan biologi (seperti: antitoksin, antibisa, darah, derivat darah, serum kekebalan, alat bantu diagnosa imunologik, toksoid, vaksin, dan produk sejenis), lakukan uji menggunakan tidak kurang dari 2 ekor mencit yang serupa dengan yang diuraikan di atas tetapi dengan bobot tubuh kurang dari 22 g, dan tidak kurang dari 2 ekor marmut sehat dengan bobot tubuh kurang dari 400 g. Kecuali bila ditentukan lain dalam masing-masing monografi untuk sediaan cair atau beku cair yang telah diencerkan sesuai dengan yang tertera pada etiket, suntikkan 0,5 ml secara intraperitoneal pada setiap mencit, dan 5,0 ml secara intraperitoneal pada setiap ekor marmut. Untuk sediaan beku kering yang volume konstitusi tidak tertera pada etiket, atau untuk sediaan bukan cairan selain sediaan beku kering, lakukan uji menggunakan cara pemberian, dosis uji, dan pengencer yang disetujui oleh instansi yang berwenang, berdasarkan cukup bukti yang menunjukkan bahwa uji ini mempunyai kepekaan yang sama atau lebih besar dari uji yang diuraikan di atas. Amati hewan uji selama waktu pengamatan minimum 7 hari. Bila semua hewan dapat melewati periode uji, tidak menunjukkan respons yang tidak spesifik atau tidak diharapkan dari sediaan tersebut yang mungkin menunjukkan perbedaan kualitas sediaan dan bobot tubuh tidak berkurang pada akhir waktu pengamatan dibanding pada waktu penyuntikan, persyaratan uji terpenuhi. Bila bahan tersebut tidak memenuhi persyaratan uji, ulangi seperti uji awal, dengan satu atau kedua spesies yang digunakan pada uji tidak memenuhi persyaratan. Bila hewan memenuhi kriteria yang ditentukan untuk uji awal, bahan tersebut memenuhi persyaratan uji. Bila bahan tersebut tidak memenuhi persyaratan setelah uji ulang pertama, dan tidak kurang dari 50% dari jumlah hewan pada uji awal dan uji ulang pertama, dari

spesies yang tidak memenuhi persyaratan, dapat melewati masa pengamatan, uji ulang kedua dapat dilakukan. Gunakan 2 kali jumlah hewan dari galur yang sesuai yang digunakan pada uji awal. Bila hewan memenuhi kriteria yang ditentukan untuk uji awal, persyaratan uji dipenuhi.

UJI BATAS LOGAM BERAT <371>

Pengujian ini dimaksudkan untuk menunjukkan bahwa cemaran logam yang dengan ion sulfida menghasilkan warna pada kondisi penetapan, tidak melebihi batas logam berat yang tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam % (bobot) timbal dalam zat uji, ditetapkan dengan membandingkan secara visual seperti yang tertera pada perbandingan visual dalam *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>* dengan perbandingan *Larutan baku timbal*. *[Catatan Senyawa-senyawa yang memberikan respons pada uji ini adalah timbal, raksa, bismut, arsen, antimon, timah, kadmium, perak, tembaga, dan molibdenum].*

Tetapkan jumlah logam berat menggunakan *Metode I*, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. *Metode I* digunakan untuk zat yang pada kondisi penetapan memberikan larutan jernih dan tidak berwarna pada kondisi uji. *Metode III* digunakan untuk zat yang pada kondisi *Metode I* tidak menghasilkan larutan jernih dan berwarna, atau senyawa yang karena sifatnya mengganggu pengendapan logam oleh ion sulfida atau minyak lemak dan minyak menguap. *Metode V* suatu metode digesti basah, hanya digunakan bila *Metode I* dan *Metode II* tidak dapat digunakan.

Pereaksi khusus

Larutan persediaan timbal(II)nitrat Larutkan 159,8 mg *timbal(II)nitrat P* dalam 100 ml air yang telah ditambah 1 ml *asam nitrat P*, kemudian encerkan dengan air hingga 1000,0 ml. Buat dan simpan larutan ini dalam wadah kaca yang bebas dari garam-garam timbal yang larut.

Larutan baku timbal Buat larutan segar dengan mengencerkan 10,0 ml *Larutan persediaan timbal(II)nitrat* dengan air hingga 100,0 ml. Tiap ml *Larutan baku timbal* setara dengan 10 µg timbal. Larutan perbandingan yang dibuat dari 100 µl *Larutan baku timbal* dalam 1 gram zat uji setara dengan 1 bagian timbal per sejuta.

Metode I

Dapar asetat pH 3,5 Larutkan 25,0 g *amonium asetat P* dalam 25 ml air dan tambahkan 38,0 ml *asam klorida 6 N*. Jika perlu atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *amonium hidroksida 6 N* atau

asam klorida 6 N, encerkan dengan air hingga 100 ml. ■

Larutan baku Pipet 2 ml *Larutan baku timbal* (20 µg Pb) ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, dan encerkan dengan air hingga 25 ml. Atur pH antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan *asam asetat 1 N* atau *amonium hidroksida 6 N*, encerkan dengan air hingga 40 ml, campur.

Larutan uji Ke dalam tabung pembanding warna 50 ml masukkan 25 ml *Larutan uji* seperti yang tertera pada masing-masing monografi atau menggunakan sejumlah volume asam jika dinyatakan dalam masing-masing monografi, larutkan dan encerkan dengan air hingga 25 ml. Gunakan sejumlah zat uji dalam g, yang dihitung dengan rumus :

$$\frac{2,0}{1000L}$$

L adalah batas *Logam berat* dalam persen. Atur pH antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan *asam asetat 1 N* atau *amonium hidroksida 6 N*, encerkan dengan air hingga 40 ml, campur.

Larutan monitor Masukkan 25 ml larutan yang dibuat sama seperti *Larutan uji* ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, dan tambahkan 2,0 ml *Larutan baku timbal*. Atur pH antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan *asam asetat 1 N* atau *amonium hidroksida 6 N*, encerkan dengan air hingga 40 ml, campur.

Prosedur Ke dalam tiap tabung dari 3 tabung yang masing-masing berisi *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan monitor* tambahkan 2 ml *dapar asetat pH 3,5* kemudian tambahkan 1,2 ml *tioasetamida LP*, encerkan dengan air hingga 50 ml, campur, diamkan selama 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku* dan warna yang terjadi pada *Larutan monitor* sama atau lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku* [Catatan Bila warna pada larutan monitor lebih muda dari warna larutan baku gunakan Metode III sebagai pengganti Metode I untuk zat uji].

Metode II

■
■
■ **Larutan uji** 12 ml larutan zat uji seperti yang tertera pada masing-masing monografi.

■ **Larutan baku** Campur 10 ml *Larutan baku timbal* 1 bpj atau 2 bpj sesuai yang ditetapkan dengan 2 ml *Larutan uji*. ■

■ **Larutan blangko** Campur 10 ml air dengan 2 ml *Larutan uji*. ■

Prosedur Ke dalam tiap larutan tambahkan 2 ml *dapar asetat pH 3,5* dan campur. Tambah 1,2 ml *tioasetamida LP*, ■campur segera, dan diamkan 2 menit. ■Amati permukaan dari atas pada dasar putih: uji tidak absah bila *Larutan baku* tidak menunjukkan warna coklat dibanding *Larutan blangko*. Warna coklat yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari warna *Larutan baku*. Jika hasil yang diperoleh sulit untuk disimpulkan, saring larutan melalui penyaring membran (porositas 3 µm); lihat gambar alat tanpa prefilter. Lakukan penyaringan secara lambat dan menyeluruh menggunakan tekanan sedang dan konstan. Bandingkan bercak pada penyaring di antara ketiga larutan. ■

Metode III

■ **Catatan** Metode ini tidak mencakup merkuri. ■

■ **Dapar asetat pH 3,5** Buat seperti yang tertera pada *Metode I*. ■

■ **Larutan baku** Buat seperti yang tertera pada *Metode I*.

■ **Larutan uji** Gunakan sejumlah zat uji dalam g, yang dihitung dengan rumus :

$$\frac{2,0}{1000L}$$

L adalah batas *Logam berat* dalam persen. Masukkan sejumlah zat yang telah ditimbang ke dalam krus yang sesuai, tambahkan *asam sulfat P* secukupnya untuk membasahi, dan pijarkan hati-hati pada suhu rendah hingga mengarang. Selama ■pengarangan, krus tidak boleh ditutup rapat. Pada bagian yang telah mengarang, tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*, panaskan hati-hati sampai asap putih tidak terbentuk lagi. Pijarkan, sebaiknya dalam tanur, pada suhu 500° hingga 600°, sampai arang habis terbakar. Dinginkan, tambahkan 4 ml *asam klorida 6 N*, tutup, digesti di atas tangas uap selama 15 menit, buka dan uapkan perlahan-lahan di atas tangas uap hingga kering. Basahkan sisa dengan 1 tetes *asam klorida P*, tambahkan 10 ml air panas, dan digesti selama 2 menit. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* tetes demi tetes, hingga larutan bereaksi basa terhadap kertas lakmus, encerkan dengan air hingga 25 ml, dan atur pH antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan *asam asetat 1 N*, menggunakan kertas indikator pH rentang pendek sebagai indikator eksternal. Saring jika perlu, bilas krus dan penyaring dengan 10 ml air. Kumpulkan filtrat dan air cucian dalam tabung pembanding warna 50 ml, encerkan dengan air hingga 40 ml, dan campur.

Prosedur Ke dalam tiap tabung yang masing-masing berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji* tambahkan 2 ml *dapar asetat pH 3,5* dan 1,2 ml *tioasetamida LP*, encerkan dengan air hingga 50 ml, diamkan selama 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku*. ■

Metode IV

Larutan uji Masukkan sejumlah zat (tidak lebih dari 2 g) ke dalam krus silika dan 4 ml larutan *magnesium sulfat P 25 % dalam asam sulfat 2 N*. Aduk dengan batang pengaduk kaca kecil dan panaskan hati-hati. Jika campuran berbentuk cairan, uapkan perlahan-lahan di atas tangas air hingga kering. Pijarkan dengan cepat, suhu tidak lebih dari 800°, dan lanjutkan pemanasan hingga sisa berwarna putih atau keabu-abuan. Biarkan dingin, basahkan sisa dengan 0,2 ml *asam sulfat 2 N*, uapkan, pijarkan kembali dan biarkan dingin. Lama pemijaran tidak boleh lebih dari 2 jam. Larutkan residu dalam 5 ml *asam klorida 2 N*, dan tambahkan lagi 5 ml *asam klorida 2 N*. Tambahkan 0,1 ml *fenoltalein LP* dan *amonium hidroksida 13 N* tetes demi tetes hingga terjadi warna merah muda. Dinginkan, tambahkan *asam asetat glasial P* hingga larutan tidak berwarna, dan tambahkan lagi 0,5 ml *asam asetat glasial P*. Saring jika perlu dan encerkan larutan dengan air hingga 20 ml.

Larutan baku Buat seperti yang tertera pada larutan uji menggunakan sejumlah *Larutan timbal* yang ditentukan (10 bpj) untuk mengganti zat uji. Pada 10 ml larutan yang diperoleh tambahkan 2 ml *Larutan uji*. ■

Larutan blangko Campur 10 ml air dengan 2 ml *Larutan uji*. ■

Prosedur Ke dalam masing-masing 12 ml *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan blangko* tambahkan 2 ml *dapar asetat pH 3,5*. Tambahkan 1,2 ml *tioasetamida LP*, campur segera, diamkan 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Uji tidak absah bila *Larutan baku* tidak menunjukkan warna coklat dibanding *Larutan blangko*. Warna coklat yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari warna *Larutan baku*. Jika hasil yang diperoleh sulit untuk disimpulkan, saring larutan melalui penyaring membran (porositas 3 µm); lihat gambar alat tanpa prefilter. Lakukan penyaringan secara lambat dan menyeluruh menggunakan tekanan sedang dan konstan. Bandingkan bercak pada penyaring di antara ketiga larutan. ■

Metode V

Dapar asetat pH 3,5 Buat seperti yang tertera pada *Metode I*. ■

Larutan baku Masukkan campuran 8 ml *asam sulfat P* dan 10 ml *asam nitrat P* ke dalam labu Kjeldahl 100 ml yang bersih dan kering, tambahkan sejumlah volume *asam nitrat P* yang sama dengan jumlah yang ditambahkan pada *Larutan uji*. Panaskan larutan hingga terbentuk asap putih tebal, dinginkan, tambahkan dengan hati-hati 10 ml air; dan jika digunakan *hidrogen peroksida* pada pembuatan *Larutan uji*, tambahkan sejumlah volume yang sama *hidrogen peroksida P 30 %* yang digunakan pada *Larutan uji*, didihkan perlahan-lahan hingga terbentuk asap putih tebal. Dinginkan lagi, tambahkan hati-hati 5 ml air, campur dan didihkan hati-hati hingga terbentuk asap putih tebal, hingga volume 2 ml sampai 3 ml. Dinginkan, encerkan hati-hati dengan beberapa ml air, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku timbal (20 µg Pb)* dan campur. Pindahkan ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, bilas labu dengan air, tambahkan air bilasan ke dalam tabung hingga 25 ml dan campur.

Larutan uji [■]Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, gunakan sejumlah zat uji dalam g, yang dihitung dengan rumus :

$$\frac{2,0}{1000L}$$

L adalah batas *Logam berat* dalam persen. ■

Jika zat uji berbentuk padat Masukkan sejumlah zat uji ke dalam labu Kjeldahl 100 ml yang bersih dan kering. [Catatan Labu 300 ml dapat digunakan jika reaksi membentuk busa berlebihan]. Klem labu dengan sudut 45°, dan tambahkan campuran 8 ml *asam sulfat P* dan 10 ml *asam nitrat P* secukupnya untuk membasahi zat. Hangatkan perlahan-lahan hingga terjadi reaksi, biarkan reaksi mereda. Tambahkan sejumlah sama campuran asam, panaskan pada setiap penambahan, sampai jumlah campuran asam yang ditambahkan 18 ml. Naikkan suhu dan didihkan perlahan-lahan hingga larutan menjadi gelap. Dinginkan, tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan panaskan lagi hingga larutan menjadi gelap. Lanjutkan pemanasan, diikuti dengan penambahan *asam nitrat P* sampai tidak lagi gelap, kemudian panaskan kuat sampai terbentuk asap putih tebal. Dinginkan, tambahkan hati-hati 5 ml air, didihkan perlahan-lahan sampai terbentuk asap putih, dan lanjutkan pemanasan sampai volume berkurang hingga beberapa ml. Dinginkan, tambahkan dengan hati-hati 5 ml air dan amati warna larutan. Jika berwarna kuning,

tambahkan dengan hati-hati 1 ml *hidrogen peroksida 30 %* dan uapkan lagi sampai terbentuk asap putih tebal dan volume menjadi 2 hingga 3 ml. Jika warna larutan masih kuning, ulangi penambahan 5 ml air dan peroksida seperti di atas. Dinginkan, encerkan hati-hati dengan beberapa ml air, pindahkan ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, dan bilas. Jaga kumpulan volume bilasan tidak lebih dari 25 ml.

Jika zat berbentuk cair Masukkan sejumlah zat uji ke dalam labu Kjeldahl 100 ml yang bersih dan kering. [Catatan Labu 300 ml dapat digunakan jika reaksi membentuk busa berlebihan]. Klem labu pada sudut 45° dan tambahkan dengan hati-hati beberapa ml campuran 8 ml *asam sulfat P* dan 10 ml *asam nitrat P*. Hangatkan perlahan-lahan hingga terjadi reaksi, biarkan reaksi mereda dan lanjutkan seperti yang tertera pada *Jika zat uji berbentuk padat* dimulai dengan "Tambahkan lagi sejumlah campuran asam yang sama...".

"Larutan monitor Lakukan digesti menggunakan sejumlah sampel dengan prosedur yang sama seperti yang tertera pada *Larutan uji* *Jika zat berbentuk padat* sampai kalimat "Dinginkan, tambahkan dengan hati-hati dengan beberapa ml air ...". Tambahkan 2,0 ml *Larutan baku timbal* (20 µg), campur. Pindahkan ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, cuci labu dengan air, tambahkan air cucian ke dalam tabung sampai 25 ml dan campur. ■

Prosedur Perlakukan *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan monitor* sebagai berikut: Atur pH larutan antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P* (*amonias LP* dapat digunakan jika diinginkan pada saat mendekati jarak pH yang ditetapkan), encerkan dengan air hingga 40 ml, campur. Ke dalam tiap tabung tambahkan 2 ml *dapar asetat pH 3,5* kemudian 1,2 ml *tioasetamida LP*, encerkan dengan air hingga 50 ml, campur dan diamkan 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku* dan warna yang terjadi pada *Larutan monitor* sama atau lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku*.

Metode VI

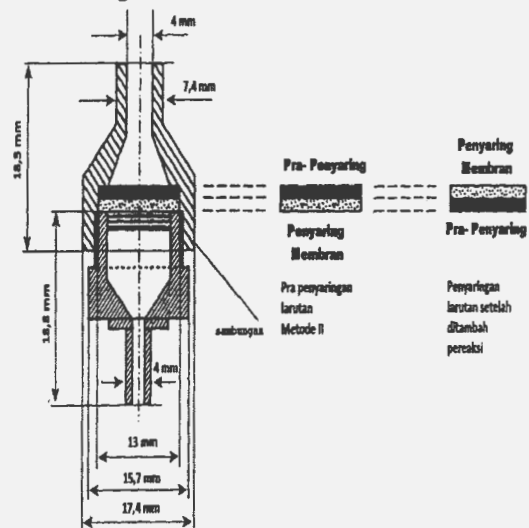
"Larutan uji Campur sejumlah zat uji dengan 50 mg *magnesium oksida P* dalam krus silika. Pijarkan di atas nyala api sampai terbentuk masa homogen berwarna putih atau putih keabu-abuan. Jika setelah 30 menit campuran masih berwarna,

biarkan dingin, aduk dengan batang pengaduk kaca kecil dan ulangi pemijaran. Panaskan pada suhu 800° selama lebih kurang 1 jam, larutkan residu dalam 5 ml *asam klorida 5 N*, tambahkan lagi 5 ml *asam klorida 5 N* dan lanjutkan prosedur seperti yang tertera pada *Metode IV*, mulai dengan "Tambahkan 0,1 ml ...".

"Larutan baku Buat seperti yang tertera pada *Larutan uji* menggunakan *Larutan baku timbal* yang ditetapkan (10 bpi) sebagai pengganti zat uji dan keringkan dalam oven pada suhu 100° hingga 105°. Pada 10 ml larutan yang diperoleh, tambahkan 2 ml *Larutan uji*. ■

"Larutan blangko Campur 10 ml air dan 2 ml *Larutan uji*. ■

"Prosedur Ke dalam masing-masing 12 ml *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan blangko* tambahkan 2 ml *dapar asetat pH 3,5*. Tambahkan 1,2 ml *tioasetamida LP*, campur segera, diamkan 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Uji tidak absah bila *Larutan baku* tidak menunjukkan warna coklat dibanding *Larutan blangko*. Warna coklat yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari warna *Larutan baku*. Jika hasil yang diperoleh sulit untuk disimpulkan, saring larutan melalui penyaring membran (porositas 3 µm); lihat gambar alat tanpa prefilter. Lakukan penyaringan secara lambat dan menyeluruh menggunakan tekanan sedang dan konstan. Bandingkan bercak pada penyaring di antara ketiga larutan. ■



Alat untuk Uji Batas Logam Berat

OSMOLALITAS DAN OSMOLARITAS <941>

Tekanan osmotik berperan penting dalam semua proses biologi yang melibatkan difusi zat terlarut atau perpindahan cairan melalui membran. Osmosis terjadi ketika pelarut tetapi bukan molekul zat terlarut melewati membran semipermeabel dari bagian yang konsentrasinya lebih rendah ke bagian yang konsentrasinya lebih tinggi sampai terjadi kesetimbangan. Pengetahuan mengenai tekanan osmotik penting bagi para praktisi kesehatan untuk menentukan suatu larutan parenteral bersifat hipo-osmotik, iso-osmotik atau hiper-osmotik. Pengukuran kuantitatif tekanan osmotik akan memudahkan perhitungan pengenceran yang diperlukan untuk membuat suatu larutan relatif iso-osmotik terhadap darah.

Tekanan Osmotik

Tekanan Osmotik larutan tergantung pada jumlah partikel dalam larutan, sesuai dengan sifat koligatif larutan. Suatu partikel dapat berupa molekul atau ion atau agregat (seperti "dimer") yang dapat terpisah dari larutan. Suatu larutan menunjukkan sifat ideal jika tidak ada interaksi antara zat terlarut dan pelarut, kecuali jika molekul pelarut terikat pada zat terlarut oleh ikatan hidrogen atau kovalen koordinat. Untuk larutan yang mengandung zat terlarut yang tidak terdisosiasi, tekanan osmotik (π) sebanding dengan molalitas (jumlah mol zat terlarut per kg pelarut):

$$\pi = (\rho RT/1000) m$$

ρ adalah kerapatan pelarut pada suhu T (dalam skala absolut, °K); R adalah tetapan gas dan m adalah molalitas larutan.

Untuk suatu larutan yang mengandung lebih dari satu zat terlarut, tekanan osmotik dinyatakan dengan rumus:

$$\pi = (\rho RT/1000) \sum v_i m_i \Phi_{mi}$$

v_i adalah jumlah partikel hasil disosiasi satu molekul zat terlarut yang ke-i; $v_i = 1$ untuk zat terlarut non-ionik (tidak terdisosiasi); m_i adalah molalitas zat terlarut ke-i; dan Φ_{mi} adalah koefisien osmotik molal dari zat terlarut ke-i. Koefisien osmotik molal dihitung terhadap sifat ideal larutan. Nilainya tergantung pada konsentrasi zat terlarut dalam larutan, sifat kimia dan karakteristik ion. Nilai koefisien osmotik molal dari zat terlarut dapat ditentukan secara eksperimen dengan mengukur penurunan titik beku pada konsentrasi molal yang berbeda. Untuk keperluan farmasi, nilai koefisien osmotik adalah kurang dari 1. Koefisien osmotik molal menurun dengan meningkatnya kadar zat terlarut, seperti yang tertera pada Tabel.

OSMOLALITAS

Osmolalitas larutan (ξ_{mi}) dinyatakan dengan rumus:

$$\xi_{mi} = \sum v_i m_i \Phi_{mi}$$

Osmolalitas larutan berkaitan dengan molalitas larutan ideal yang mengandung zat terlarut yang tidak terdisosiasi dan dinyatakan dalam osmol atau miliosmol per kg pelarut (Osmol per kg atau mOsmol per kg). Suatu satuan yang mirip dengan molalitas larutan Osmolalitas merupakan satuan dari molalitas larutan. Jadi, osmolalitas adalah ukuran tekanan osmotik yang disebabkan oleh suatu larutan yang melewati membran semipermeabel. Seperti halnya tekanan osmotik, sifat koligatif lain dari suatu larutan seperti penurunan tekanan uap, peningkatan titik didih dan penurunan titik beku berkaitan langsung dengan osmolalitas larutan. Osmolalitas suatu larutan dapat ditentukan secara lebih akurat dan mudah dengan mengukur penurunan titik beku (ΔT_b):

$$\Delta T_b = k_b \xi_m$$

k_b adalah tetapan molal krioskopik, yang merupakan sifat dari pelarut. Untuk air, nilai k_b adalah 1,860° per Osmol. Artinya 1 Osmol zat terlarut yang ditambahkan ke dalam 1 kg air menurunkan titik beku sebesar 1,860°.

OSMOLARITAS

Osmolaritas larutan secara teoritis dinyatakan dalam osmol per liter larutan (Osmol per L) dan banyak digunakan dalam praktek klinis. Osmolaritas tidak dapat diukur, tetapi dihitung secara teoritis dari pengukuran osmolalitas secara eksperimen.

Kadang-kadang osmolaritas (ξ_c) dihitung secara teoritis dari konsentrasi molar:

$$\xi_c = \sum v_i c_i$$

v_i adalah jumlah partikel hasil disosiasi satu molekul zat terlarut yang ke-i; c_i adalah konsentrasi molar zat terlarut yang ke-i dalam larutan. Sebagai contoh, osmolaritas larutan yang dibuat dengan melarutkan 1 g vankomisin dalam 100 ml larutan natrium klorida 0,9 % dapat dihitung sebagai berikut:

$$\left[\frac{(3 \times 10 \text{ g/liter} / 1449,25) + (2 \times 9 \text{ g/liter} / 58,44)}{1000} \right] \times$$

1449,25 adalah BM vankomisin dan 58,44 adalah BM natrium klorida.

Hasil menunjukkan bahwa larutan tersebut agak hiper-osmotik karena osmolalitas darah berada diantara 285 dan 310 mOsmol per kg. Apabila larutan yang ditentukan secara eksperimen mempunyai nilai osmolalitas sebesar 255 mOsmol

per kg, maka larutan tersebut bersifat hipo-osmotik. Contoh tersebut di atas menggambarkan bahwa nilai osmolaritas yang dihitung secara teoritis dari konsentrasi larutan sebaiknya diinterpretasikan secara hati-hati dan mungkin tidak mewakili sifat osmotik larutan infus.

Ketidaksesuaian antara hasil teoritis (osmolaritas) dan eksperimen (osmolalitas) sebagian disebabkan oleh kenyataan bahwa tekanan osmotik berkaitan dengan osmolalitas dan bukan osmolaritas. Secara lebih signifikan, ketidaksesuaian antara hasil eksperimen dan perhitungan teoritis disebabkan oleh kenyataan bahwa tekanan osmotik suatu larutan lebih kecil daripada tekanan osmotik suatu larutan ideal karena adanya interaksi antar molekul zat terlarut atau antara molekul zat terlarut dengan molekul pelarut dalam larutan. Interaksi tersebut mengurangi tekanan yang disebabkan oleh molekul zat terlarut pada membran semipermeabel, mengurangi nilai osmolalitas eksperimental dibandingkan nilai teoritis. Perbedaan ini berhubungan dengan koefisien molal osmotik (Φ_{mi}). Contoh tersebut juga menggambarkan pentingnya penentuan osmolalitas suatu larutan dibandingkan dengan osmolaritas. ■

■ PENGUKURAN OSMOLALITAS

Osmolalitas larutan secara umum ditentukan dengan cara mengukur penurunan titik beku larutan.

Alat Osmometer digunakan untuk pengukuran penurunan titik beku, terdiri dari: wadah pendingin yang digunakan untuk pengukuran; tahanan yang sensitif terhadap perubahan suhu (termistor), alat pengukur perbedaan arus atau potensial yang ditunjukkan dalam perubahan suhu atau osmolalitas; dan alat pengaduk sampel. ■

Osmometer yang mengukur tekanan uap larutan jarang digunakan. Alat ini memerlukan volume zat uji yang lebih kecil (umumnya lebih kurang 5 μ l), tetapi akurasi dan presisi hasil penetapan osmolalitasnya sebanding dengan hasil yang diperoleh apabila menggunakan osmometer yang berdasarkan pengamatan titik beku larutan.

■ *Larutan baku* Buat larutan baku seperti yang tertera pada Tabel 1.

Larutan uji Untuk padatan pro injeksi, larutkan dengan pelarut yang sesuai dengan petunjuk yang tertera pada etiket. Untuk larutan, gunakan sampel sebagai berikut [Catatan Jika perlu larutan dapat diencerkan hingga masuk dalam rentang pengukuran osmometer tetapi hasil harus dinyatakan dalam larutan yang encer tersebut dan tidak dihitung dengan mengalikan faktor pengenceran untuk mendapatkan osmolalitas larutan awal, kecuali jika dinyatakan lain dalam monografi. Koefisien osmotik molal adalah fungsi konsentrasi, oleh karena itu koefisien osmotik

molal akan berubah dengan dilakukannya pengenceran].

Prosedur Diawali dengan kalibrasi alat sesuai dengan petunjuk pabrik. Konfirmasikan hasil kalibrasi alat dengan sekurang-kurangnya dua larutan dari Tabel 1 sehingga osmolalitas Larutan baku mencapai rentang osmolalitas Larutan uji yang dapat diterima.

Pembacaan alat sebaiknya dalam ± 2 mOsmol/kg dari Larutan baku (pada rentang baku 100 sampai 700 mOsmol/kg). Masukkan sejumlah volume masing-masing Larutan baku ke dalam sel pengukur sesuai petunjuk pabrik dan jalankan sistem pendinginan. Biasanya alat pencampur diprogram di bawah suhu terendah yang diharapkan dari penurunan titik beku. Alat akan memberikan hasil ketika kesetimbangan dicapai. Kalibrasi osmometer menggunakan alat pengatur yang memadai sehingga pembacaan sesuai dengan nilai osmolalitas atau penurunan titik beku dari Larutan baku yang ditunjukkan pada Tabel 1. [Catatan Beberapa alat menunjukkan osmolalitas dan yang lain menunjukkan penurunan titik beku]. Sebelum pengukuran, bilas sel pengukur sekurang-kurangnya dua kali dengan larutan yang akan diuji. Ulangi prosedur dengan masing-masing Larutan uji. Baca osmolalitas Larutan uji secara langsung, atau hitung dari pengukuran penurunan titik beku.

Dengan asumsi nilai koefisien osmotik sama, baik dinyatakan dalam molalitas maupun dalam molaritas, osmolalitas suatu larutan yang ditetapkan secara eksperimen dapat dikonversikan ke dalam osmolaritas dengan cara yang sama seperti konversi molalitas ke molaritas. Kecuali dinyatakan lain, jika konsentrasi larutan sangat pekat, osmolaritas suatu larutan (ξ_c) dapat dihitung dari hasil penetapan osmolalitas (ξ_m) secara eksperimen:

$$\xi_c = 1000 \xi_m / (100/\rho + \sum w_i v_i)$$

w_i adalah bobot dalam g; v_i adalah volume spesifik parsial dari zat terlarut yang ke-i, dalam ml per g. Volume spesifik parsial suatu zat terlarut adalah perubahan volume apabila ada penambahan 1 g zat terlarut dalam larutan tersebut. Volume ini dapat ditetapkan dengan pengukuran kerapatan larutan sebelum dan sesudah penambahan zat terlarut. Volume spesifik parsial garam pada umumnya sangat kecil, sekitar 0,1 ml per g. Tetapi untuk zat terlarut lain pada umumnya mempunyai volume spesifik parsial yang lebih tinggi. Contohnya: volume spesifik parsial asam amino berada dalam rentang 0,6 – 0,9 ml per g. Ini dapat ditunjukkan dari persamaan di atas yang menghubungkan osmolaritas dengan osmolalitas.

$$\xi_c = \xi_m (\rho - c)$$

ρ adalah kerapatan larutan dan c adalah konsentrasi zat terlarut total, keduanya dinyatakan dalam g per

ml sebagai alternatif, osmolaritas dapat juga dihitung dari penetapan osmolalitas secara eksperimen, dengan metode yang sesuai untuk menetapkan kerapatan larutan dan bobot total zat

terlarut per ml larutan setelah dikoreksi terhadap kadar air. ■

Tabel 1. Larutan Baku untuk Kalibrasi Osmometer.

Larutan baku (bobot dalam g NaCl per kg air)	Osmolalitas (mOsmol/kg) (ξ_m)	Koefisien osmotik molal NaCl ($\Phi_{m, NaCl}$)	Penurunan titik beku ($^{\circ}K$) (ΔT_b)
3,087	100	0,9463	0,186
6,260	200	0,9337	0,372
9,463	300	0,9264	0,558
12,684	400	0,9215	0,744
15,916	500	0,9180	0,930
19,147	600	0,9157	1,116
22,380	700	0,9140	1,302

UJI DISOLUSI <1231>

Uji ini digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan ■ yang digunakan peroral. Pada lampiran ini, satuan sediaan yang dimaksud adalah 1 tablet atau 1 kapsul atau sejumlah yang ditentukan. ■. ■ Dari jenis alat yang diuraikan di sini, gunakan salah satu sesuai dengan yang tertera dalam masing-masing monografi. ■ Bila pada etiket dinyatakan bahwa sediaan bersalut enterik, sedangkan dalam monografi tidak secara khusus dinyatakan uji disolusi atau uji waktu hancur untuk sediaan ■ lepas tunda, gunakan prosedur dan interpretasi yang tertera pada *Sediaan lepas tunda*, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Untuk kapsul gelatin keras atau lunak dan tablet salut gelatin, yang tidak memenuhi syarat uji disolusi ulangi uji sebagai berikut:

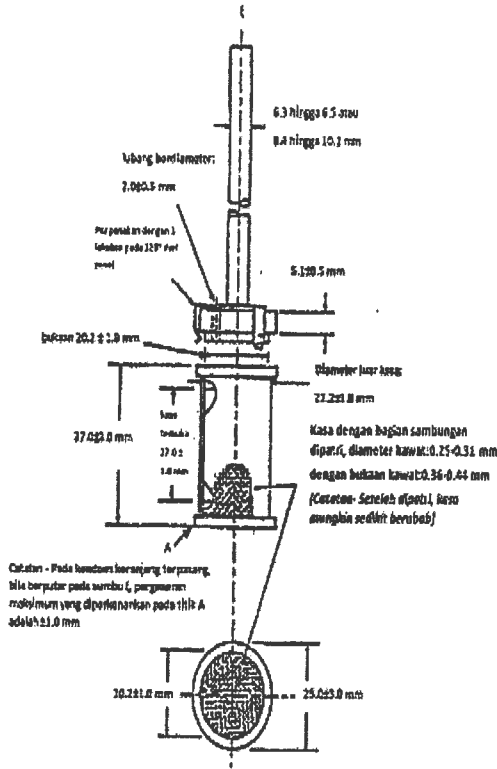
- Jika media yang dinyatakan pada masing-masing monografi adalah air atau media dengan pH kurang dari 6,8 gunakan media yang sama dengan penambahan pepsin yang dimurnikan hingga aktivitas tidak lebih dari 750.000 Unit per 1000 ml.
- Untuk media dengan pH 6,8 atau lebih besar, dapat ditambahkan pankreatin hingga aktivitas protease tidak lebih dari 1750 Unit FI per 1000 ml. ■

■ *Baku pembanding Tablet lepas lambat Klorfeniramin Maleat BPF1, Tablet Prednison BPF1, Tablet Asam Salisilat BPF1.* ■

■ ALAT

Alat 1 Alat terdiri dari sebuah wadah bertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan¹ lain yang inert; sebuah motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor; dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan atau getaran signifikan yang melebihi gerakan akibat perputaran alat pengaduk. Sebaiknya alat yang digunakan memungkinkan pengamatan contoh dan alat pengaduk selama pengujian berlangsung. Wadah disolusi berbentuk silinder dengan dasar setengah bola dengan ■ dimensi dan kapasitas sebagai berikut: untuk kapasitas nominal 1000 ml, tinggi 160 mm hingga 210 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm; untuk yang berkapasitas nominal 2000 ml, tinggi 280 mm hingga 300 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm; untuk kapasitas nominal 4000 ml, tinggi 280 mm hingga 300 mm dan diameter dalam 145 mm hingga 155 mm. ■ Tepi bagian atas wadah melebar. Untuk mencegah penguapan dapat digunakan suatu penutup² yang cocok. Batang logam berada pada posisi sedemikian sehingga sumbu vertikal wadah, berputar dengan halus dan tanpa goyangan yang berarti ■ yang dapat mempengaruhi hasil uji. ■ Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4%.

Komponen batang logam dan keranjang yang merupakan bagian dari pengaduk terbuat dari baja tahan karat tipe 316 atau bahan lain yang inert sesuai dengan spesifikasi pada Gambar 1. Dapat juga digunakan keranjang berlapis emas setebal 0,0001 inci (2,5 µm). Sediaan dimasukkan ke dalam keranjang yang kering pada tiap awal pengujian. Selama pengujian berlangsung jarak antara bagian dasar dalam wadah dan keranjang adalah 25 mm ± 2 mm.

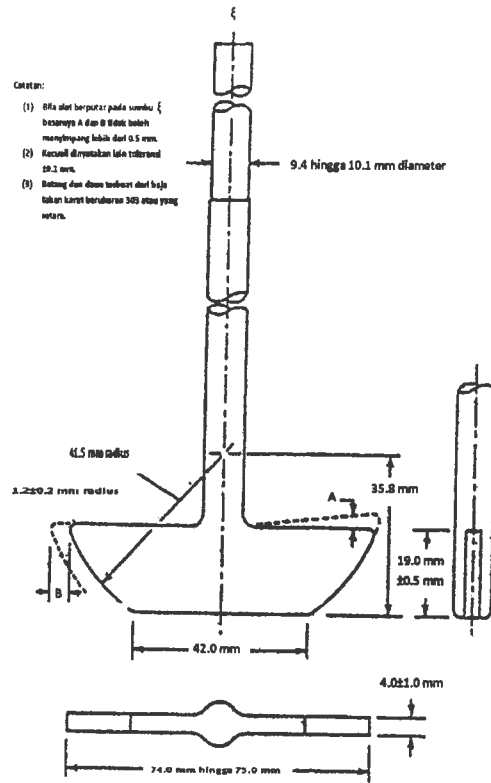


Gambar 1 Pengaduk Bentuk Keranjang

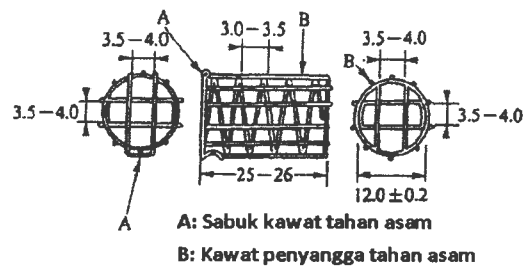
¹Bahan tidak boleh menyerap, bereaksi, atau mengganggu spesimen yang diuji.
²Jika digunakan penutup, memberikan keleluasaan untuk memasukkan termometer dan pengambilan cuplikan

Alat 2 Sama seperti Alat 1, kecuali pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbu tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Dayung memenuhi spesifikasi pada Gambar 2. Jarak 25 mm ± 2 mm antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai diputar. Sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat

digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan. ¹Alat lain yang dapat mencegah mengapungnya sediaan dan telah divalidasi dapat digunakan. ■



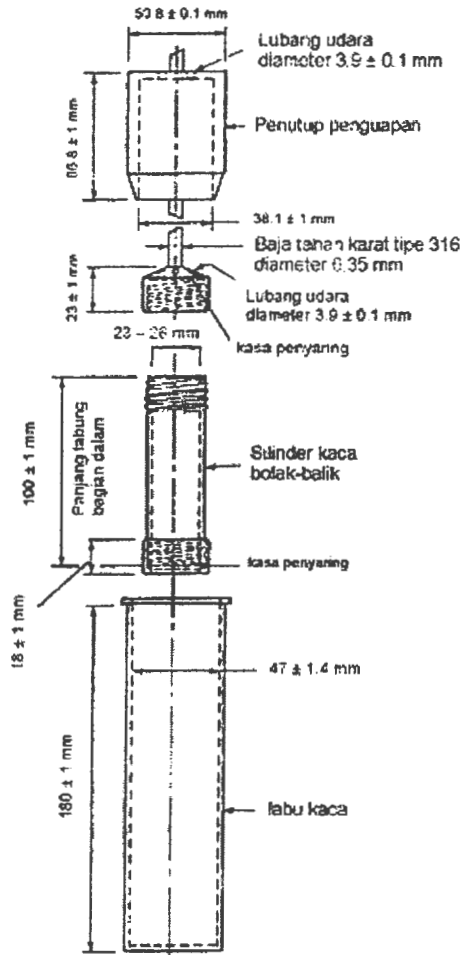
Gambar 2 Pengaduk Bentuk Dayung



Gambar 2a Pemberat (sinker)

Alat 3 Alat terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder; rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak balik; penyambung inert dari baja tahan karat (tipe 316 atau yang setara) dan kasa yang terbuat dari bahan yang sesuai, inert dan tidak mengabsorpsi, dirancang untuk menyambungkan bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak balik; dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk menggerakkan silinder bolak balik secara vertikal dalam labu dan, jika diinginkan silinder dapat digeser secara horizontal dan diarahkan ke deretan labu yang lain. Labu tercelup sebagian dalam suatu tangas air yang sesuai dengan ukuran sedemikian sehingga dapat

mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ selama pengujian berlangsung. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan atau getaran bermakna di luar yang disebabkan oleh gerakan halus silinder yang bergerak turun-naik. Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih dan mempertahankan kecepatan bolak balik seperti yang tertera dalam monografi dalam batas lebih kurang 5%. Sebaiknya alat yang digunakan memungkinkan pengamatan contoh dan silinder selama pengujian berlangsung. Wadah dilengkapi dengan penutup yang berada tetap pada tempatnya untuk mencegah penguapan selama pengujian dilakukan. Setiap komponen harus memenuhi ukuran seperti yang tertera pada Gambar 3 kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.



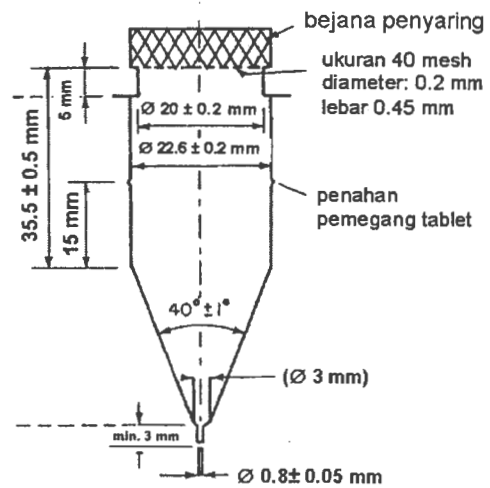
Gambar 3 Alat 3 (Silinder kaca bolak balik)

Alat 4 Alat terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk *Media disolusi*; sebuah sel yang dapat dialiri; sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu *Media disolusi* pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. Ukuran sel dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Pompa mendorong *Media disolusi* ke atas melalui pompa sel. Pompa memiliki kapasitas aliran antara 240 ml per jam dan 960 ml per jam, dengan laju alir baku 4 ml, 8 ml dan 16 ml per menit. Pompa memberikan aliran konstan ($\pm 5\%$ dari laju alir); profil aliran adalah sinusoidal dengan 120 ± 10 pulsa per menit.

Sel (Gambar 4 dan Gambar 5) terbuat dari bahan yang inert dan transparan, dipasang vertikal dengan suatu sistem penyaring (seperti yang tertera pada masing-masing monografi) yang mencegah lepasnya partikel tidak larut dari bagian atas sel; diameter sel baku adalah 12 mm dan 22,6 mm; bagian bawah yang meruncing umumnya diisi dengan butiran kaca kecil dengan diameter lebih kurang 1 mm dan sebuah butiran berukuran lebih kurang 5 mm yang diletakkan pada bagian ujung untuk mencegah cairan masuk ke dalam tabung; terdapat suatu alat pemegang tablet (Gambar 4a dan Gambar 5a) untuk meletakkan bentuk sediaan tertentu, misalnya tablet tahanan. Sel tercelup dalam sebuah tangas air dan suhu dipertahankan $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

Alat menggunakan mekanisme penjepit dan dua cincin bentuk O untuk menahan sel. Pompa terpisah dari unit disolusi untuk melindungi unit disolusi dari getaran yang berasal dari pompa. Posisi pompa tidak boleh lebih tinggi dari posisi labu penampung. Sambungan pipa harus sependek mungkin. Gunakan pipa politef dengan diameter dalam 1,6 mm dan sambungan yang ujungnya melebar dan inert secara kimia.

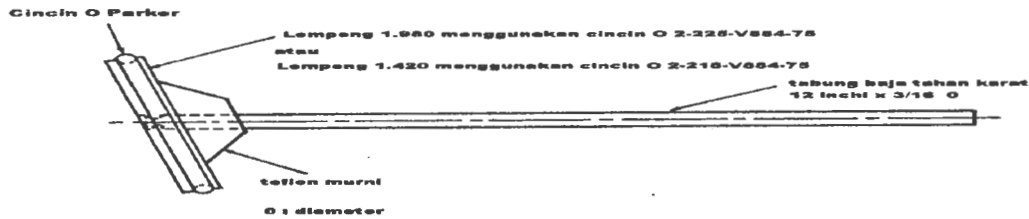


Gambar 4 Sel besar untuk tablet dan kapsul

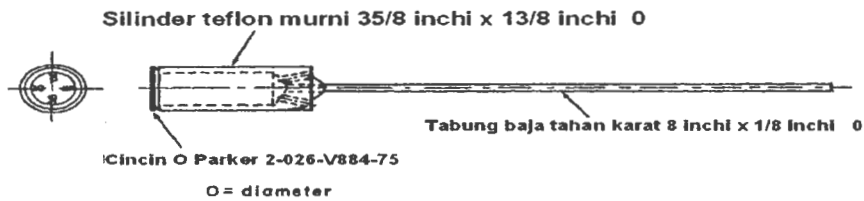
Sistem ^a	Kepala			Tangkai		Cincin O	
	A (diameter) (cm)	B (cm)	C (cm)	Bahan ^b	D (cm)	Bahan ^c	Tidak terlihat
1.6 cm ²	1,428	0,9525	0,4750	SS/VT	30,48	SS/P	Parker 2-311-V884-75
2.5 cm ²	1,778	0,9525	0,4750	SS/VT	30,48	SS/P	Parker 2-016-V884-75
5 cm ²	2,6924	0,7620	0,3810	SS/VT	8,890	SS/P	Parker 2-022-V884-75
7 cm ²	3,1750	0,7620	0,3810	SS/VT	30,48	SS/P	Parker 2-124-V884-75
10 cm ²	5.0292	0,6350	0,3505	SS/VT	31,01	SS/P	Parker 2-225-V884-75

^aukuran sistem khas ^bSS/VT: dapat baja tahan karat atau teflon murni

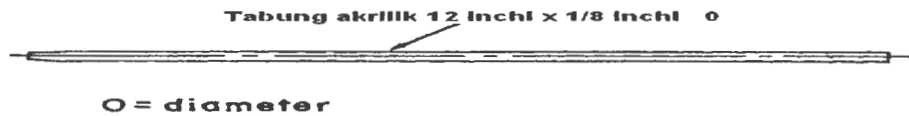
^cSS/P: dapat baja tahan karat atau kaca pleksi



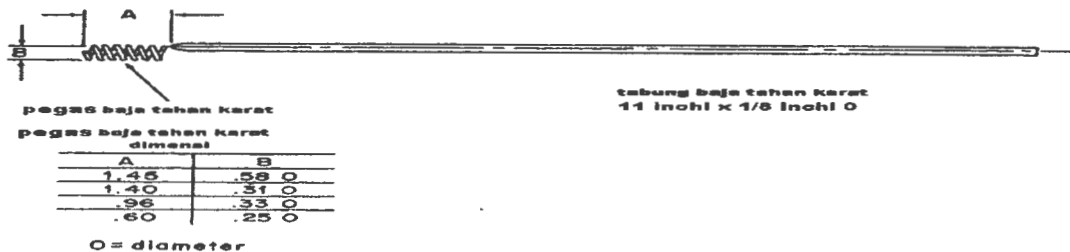
Gambar 9a Sistem Penyangga Transdermal - Lempeng Bersudut



Gambar 9b Sistem Penyangga Transdermal - Silinder



Gambar 9c Sistem Penyangga Tablet Lepas Lambat - Batang dengan Ujung untuk Melekatkan



Gambar 9d Sistem Penyangga Transdermal - Penyangga pegas

KESESUAIAN ALAT

Penetapan uji kesesuaian dari uji disolusi meliputi kesesuaian terhadap ukuran dan toleransi untuk alat seperti tersebut diatas. Sebagai tambahan, parameter uji kritis dipantau secara periodik selama pengujian, meliputi: volume, suhu media disolusi, kecepatan rotasi (alat 1 dan alat 2) kecepatan turun naik (alat 3), laju alir media (alat 4). Penetapan kinerja penerimaan uji disolusi dilakukan secara periodik. Kesesuaian untuk masing masing alat dilakukan dengan *Verifikasi kinerja*.

Verifikasi kinerja, Alat 1 dan 2 Lakukan pengujian masing-masing wadah menggunakan 1 tablet *Prednison BPF1* dan 1 tablet *Asam Salisilat BPF1* sesuai dengan kondisi operasional yang ditentukan.

Alat dianggap sesuai bila hasil yang diperoleh berada dalam rentang yang diperbolehkan seperti yang tertera pada sertifikat dari tablet yang bersangkutan.

Verifikasi kinerja, Alat 3 Lakukan pengujian masing-masing wadah menggunakan 1 tablet lepas lambat *Klorfeniramin Maleat BPF1* sesuai dengan kondisi operasional yang ditentukan Alat dianggap

sesuai bila hasil yang diperoleh berada dalam rentang yang diperbolehkan dalam sertifikat dari tablet yang bersangkutan.

PROSEDUR

Alat 1 dan Alat 2 SEDIAAN LEPAS SEGERA

Masukkan sejumlah volume ($\pm 1\%$) *Media disolusi* seperti yang tertera pada masing-masing monografi ke dalam wadah pada alat yang sesuai, jalankan alat hingga *Media disolusi* mencapai suhu $37^\circ \pm 0,5^\circ$, hentikan alat, angkat termometer. Masukkan 1 unit sediaan ke dalam masing-masing wadah, jaga agar gelembung udara tidak menempel pada permukaan sediaan, dan segera operasikan alat pada kecepatan yang sesuai dengan yang tertera pada masing-masing monografi. Dalam interval waktu yang ditentukan, atau pada tiap waktu yang tertera ambil sejumlah sampel pada daerah pertengahan antara permukaan *Media disolusi* dan bagian atas keranjang atau dayung, tidak kurang dari 1 cm dari dinding wadah [*Catatan Bila pengambilan sampel dinyatakan pada beberapa waktu, ganti jumlah volume alikot yang diambil dengan sejumlah volume Media disolusi yang sama yang bersuhu 37°, atau bila ini dapat menunjukkan bahwa penggantian media tidak diperlukan, lakukan koreksi terhadap volume pada perhitungan. Tutup wadah selama pengujian dilakukan, dan amati suhu pada saat pengadukan sesuai waktu yang dibutuhkan*]. Lakukan analisis seperti yang tertera pada masing-masing monografi, menggunakan metoda penetapan kadar yang sesuai. [*Catatan Larutan uji disaring segera pada saat sampling kecuali proses penyaringan tidak diperlukan. Gunakan penyaring yang inert yang tidak menyebabkan absorpsi zat aktif atau dapat mempengaruhi hasil analisis*]. Ulangi pengujian menggunakan sediaan uji tambahan jika diperlukan.

Bila digunakan alat otomatis untuk pengambilan sampel ataupun peralatan yang dimodifikasi, hasil verifikasi alat tersebut harus menunjukkan hasil yang sama dengan alat yang baku seperti yang tertera pada ketentuan umum.

Media disolusi Gunakan media disolusi yang sesuai seperti yang tertera pada masing-masing monografi. *Pengukuran volume dilakukan pada suhu antara 20° dan 25°*. Bila *Media disolusi* adalah suatu larutan dapar, atur pH larutan sedemikian hingga berada dalam batas 0,05 satuan pH yang tertera pada masing-masing monografi. [*Catatan Gas terlarut dapat membentuk gelembung yang dapat merubah hasil pengujian. Oleh karena itu gas terlarut harus dihilangkan terlebih dahulu sebelum pengujian dimulai. Salah satu metoda deaerasi sebagai berikut: Panaskan media, sambil diaduk*

perlahan, hingga suhu 41°, segera saring menggunakan vakum dengan penyaring berporositas 0,45 μ m atau kurang, dengan pengadukan yang kuat, dan pengadukan yang terus menerus sambil divakum selama lebih kurang 5 menit. Cara deaerasi lain yang sudah divalidasi dalam menghilangkan gas terlarut dapat digunakan].

Waktu Pengambilan cuplikan harus dilakukan pada waktu yang dinyatakan dengan toleransi $\pm 2\%$. Bila dalam spesifikasi hanya terdapat satu waktu, pengujian dapat diakhiri dalam waktu yang lebih singkat bila persyaratan jumlah minimum yang terlarut telah dipenuhi.

Prosedur untuk Gabungan sampel untuk sediaan lepas segera Gunakan prosedur ini bila prosedur untuk sampel gabungan dinyatakan pada masing-masing monografi. Lakukan seperti pada *Prosedur* pada *Alat 1* dan *Alat 2* pada sediaan lepas segera. Campur sejumlah sama filtrat larutan dari enam atau duabelas contoh yang diambil, dan gunakan sampel gabungan sebagai sampel uji. Tentukan nilai rata-rata jumlah zat terlarut dalam sampel gabungan.

SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Lakukan sesuai dengan Sediaan lepas segera.

Media disolusi Lakukan seperti pada *Sediaan lepas segera*.

Waktu Waktu pengambilan cuplikan umumnya tiga titik, dinyatakan dalam satuan jam.

[*Catatan Ganti alikot yang diambil untuk analisis dengan sejumlah volume sama media disolusi yang baru pada suhu yang dinyatakan dalam monografi atau jika dapat ditunjukkan bahwa penggantian media tidak diperlukan, lakukan koreksi terhadap perubahan volume dalam perhitungan. Jaga labu agar selalu tertutup selama penetapan dan periksa suhu campuran uji pada waktu tertentu*].

SEDIAAN LEPAS TUNDA

Gunakan metoda A atau metoda B dan alat yang ditentukan dalam masing-masing monografi. Kecuali dinyatakan lain pengambilan cuplikan harus dilakukan pada waktu yang dinyatakan dengan toleransi $\pm 2\%$.

Metode A

Prosedur (kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi)

Tahap asam Masukkan 750 ml asam klorida 0,1 N dalam wadah dan pasang alat. Biarkan media hingga suhu $37^\circ \pm 0,5^\circ$. Masukkan satu satuan sediaan ke dalam alat, tutup wadah, jalankan alat

pada kecepatan yang tertera pada masing-masing monografi.

Setelah 2 jam pengujian *Tahap asam*, ambil sejumlah cairan alikot dan lanjutkan segera seperti yang tertera pada *Tahap dapar*.

Lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan yang sesuai, seperti dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Tahap dapar [Catatan Lakukan penambahan *dapar* dan pengaturan pH dalam waktu tidak lebih dari 5 menit].

Jalankan alat pada kecepatan seperti yang tertera pada monografi, tambahkan 250 ml larutan *natrium fosfat berbasis tiga 0,2 M* yang bersuhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ke dalam labu. Jika perlu atur pH hingga $6,8 \pm 0,05$ dengan penambahan *asam klorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*. Lanjutkan pengujian selama 45 menit atau selama waktu seperti dinyatakan pada masing-masing monografi. Pada akhir periode pengujian, ambil sejumlah cairan alikot. Lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan yang sesuai seperti dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Penetapan dapat diakhiri dalam periode yang lebih singkat dari yang dinyatakan untuk *Tahap dapar* bila persyaratan jumlah minimum terlarut dipenuhi pada waktu lebih awal.

Metode B

Prosedur (kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi)

Tahap asam Masukkan 1000 ml *asam klorida 0,1 N* dalam labu dan pasang alat. Biarkan media hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. Masukkan satu unit sediaan ke dalam alat, tutup wadah, jalankan alat pada kecepatan yang tercantum dalam masing-masing monografi.

Setelah 2 jam pengujian *Tahap asam*, ambil sejumlah cairan alikot dan lanjutkan segera seperti tercantum pada *Tahap dapar*.

Lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan kadar yang sesuai.

Tahap dapar [Catatan Pada tahap ini gunakan *dapar* yang terlebih dahulu dipanaskan hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$]. Buang larutan asam dari labu, tambahkan ke dalam labu 1000 ml *dapar fosfat pH 6,8*, yang dibuat dengan cara mencampur *asam klorida 0,1 N* dengan *natrium fosfat berbasis tiga 0,2 M (3:1)*, jika perlu atur pH hingga $6,8 \pm 0,05$ dengan penambahan *asam klorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*. [Catatan Penggantian media disolusi dapat juga dilakukan dengan mengeluarkan labu berisi larutan asam dari alat dan menggantinya dengan labu lain yang berisi larutan *dapar* dan memindahkan sediaan uji ke dalam labu yang berisi larutan *dapar* tersebut]

Jalankan kembali alat selama 45 menit atau selama waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Pada akhir periode pengujian, ambil sejumlah cairan alikot, lakukan penetapan

kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan yang sesuai seperti dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Penetapan dapat diakhiri dalam periode yang lebih singkat dari yang dinyatakan untuk *Tahap dapar* bila persyaratan jumlah minimum terlarut dipenuhi pada waktu lebih awal.

Alat 3

SEDIAAN LEPAS SEGERA

Masukkan sejumlah volume media disolusi ke dalam labu, pasang alat, biarkan media disolusi hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. Masukkan satu unit sediaan pada masing-masing dari enam silinder, hati-hati jangan sampai ada gelembung udara pada permukaan tiap unit sediaan, segera jalankan alat seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Pada gerakan turun naik, silinder bergerak melalui jarak total 9,9 cm hingga 10,1 cm. Dalam selang waktu yang dinyatakan atau pada setiap waktu yang dinyatakan, naikkan silinder, dan ambil sebagian larutan uji dari tengah-tengah antara permukaan media disolusi dan alas masing-masing labu. Lakukan penetapan kadar seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Jika perlu, ulangi pengujian dengan sediaan lain.

Media disolusi Gunakan media disolusi yang sesuai seperti yang tertera pada masing-masing monografi.

Waktu Lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 3*.

Media disolusi

Gunakan media disolusi yang sesuai seperti yang tertera pada masing-masing monografi.

Waktu Lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan lepas lambat* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

SEDIAAN LEPAS TUNDA

Lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan lepas tunda*, *Metode B* pada *Alat 1* dan *Alat 2* menggunakan satu deret labu untuk media tahap asam dan satu deret labu lain untuk tahap *dapar* dan gunakan sejumlah volume media yang telah ditentukan (biasanya 300 ml).

Waktu Lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Alat 4

SEDIAAN LEPAS SEGERA

Masukkan butiran kaca ke dalam sel seperti yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Masukkan 1 unit sediaan di atas butiran atau pada

sebuah kawat pembawa jika dinyatakan dalam monografi. Pasang bagian atas penyaring, dan kencangkan bagian-bagiannya dengan penjepit yang sesuai. Masukkan *Media disolusi* yang sebelumnya sudah dipanaskan hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ dengan pompa melalui bagian dasar sel dengan laju alir seperti yang tertera pada masing-masing monografi dan ukur dengan ketelitian 5%. Kumpulkan larutan tiap fraksi pada tiap waktu yang ditentukan. Lakukan penetapan kadar seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Jika perlu ulangi pengujian dengan sediaan lain.

Media disolusi Gunakan media disolusi yang sesuai seperti yang tertera pada masing-masing monografi.

Waktu Lakukan seperti yang tertera pada masing-masing monografi.

SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 4*.

Media disolusi Gunakan media disolusi yang sesuai seperti yang tertera pada masing-masing monografi.

Waktu Lakukan seperti yang tertera pada masing-masing monografi.

SEDIAAN LEPAS TUNDA

Lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan lepas tunda*, pada *Alat 1* dan *Alat 2* menggunakan media yang telah ditentukan.

Waktu Lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan lepas tunda* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

INTERPRETASI Sediaan Lepas Segera

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan yang diuji sesuai dengan *Tabel Penerimaan 1*. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S_1 atau S_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase kadar pada etiket, angka 5%, 15%, dan 25% dalam tabel adalah persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket, dengan demikian mempunyai arti yang sama dengan Q .

Tabel Penerimaan 1

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
S_1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q + 5\%$
S_2	6	Rata-rata dari 12 unit ($S_1 + S_2$) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q , dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari $Q - 15\%$
S_3	12	Rata-rata dari 24 unit ($S_1 + S_2 + S_3$) adalah sama atau lebih besar dari Q , tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari $Q - 15\%$ dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari $Q - 25\%$.

Sediaan lepas segera sampel gabungan Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari *Gabungan sampel* sesuai dengan *Tabel Penerimaan 2*. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S_1 atau S_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket.

Tabel Penerimaan 2 Gabungan sampel

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
S_1	6	Rata-rata jumlah zat terlarut tidak kurang dari $Q + 10\%$
S_2	6	Rata-rata jumlah zat terlarut ($S_1 + S_2$) adalah sama dengan atau lebih besar dari $Q + 5\%$
S_3	12	Rata-rata jumlah zat terlarut ($S_1 + S_2 + S_3$) adalah sama atau lebih besar dari Q

Sediaan Lepas Lambat

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan yang diuji sesuai dengan *Tabel Penerimaan 3*. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap L_1 atau L_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket.

Tabel Penerimaan 3

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
L ₁	6	Tidak satu nilai pun diluar rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak satupun nilai yang kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu penetapan akhir.
L ₂	6	Nilai rata-rata dari 12 unit sediaan (L ₁ +L ₂) terletak dalam tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir; tidak satupun yang lebih 10% dari jumlah yang tertera pada etiket diluar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; dan tidak ada satupun yang lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di bawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir.
L ₃	12	Nilai rata-rata dari 24 unit sediaan (L ₁ +L ₂ +L ₃) terletak dalam tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir, tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang diuji lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar rentang yang dinyatakan; tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang diuji lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di bawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir; dan tidak satupun dari keseluruhan unit yang diuji lebih dari 20% dari jumlah yang tertera pada etiket diluar tiap rentang yang dinyatakan, atau lebih dari 20% dari jumlah yang tertera pada etiket di bawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir.

Sediaan Lepas Tunda**Tahap asam**

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan tahap tersebut dipenuhi jika jumlah zat aktif terlarut berdasarkan persentase kandungan yang tertera pada etiket sesuai dengan Tabel Penerimaan 4. Lakukan penetapan sampai tahap 3 kecuali jika kedua tahap asam dan dasar memenuhi persyaratan pada tahap sebelumnya.

Tabel Penerimaan 4

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
A ₁	6	Tidak satupun jumlah zat aktif yang terlarut melebihi 10%.

A ₂	6	Rata-rata jumlah zat aktif yang terlarut dari 12 unit sediaan (A ₁ +A ₂) tidak lebih dari 10% dan tidak satu unitpun dari jumlah zat aktif yang terlarut lebih dari 25%.
A ₃	12	Rata-rata jumlah zat aktif yang terlarut dari 24 unit sediaan (A ₁ +A ₂ + A ₃) tidak lebih dari 10%, dan tidak satupun dari jumlah zat aktif terlarut lebih dari 25%.

Tahap dasar

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi jika jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan uji memenuhi *Tabel Penerimaan 5*. Lakukan penetapan hingga tahap 3 kecuali hasil pada tahap sebelumnya telah

Tambahan:***VALIDASI PROSEDUR DALAM FARMAKOPE <1381>**

Prosedur pengujian yang digunakan untuk menilai tingkat mutu bahan dan sediaan farmasi yang terdapat dalam farmakope memerlukan berbagai persyaratan.

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) terkini mempersyaratkan metode yang digunakan untuk menilai kesesuaian mutu bahan dan sediaan farmasi terhadap spesifikasi yang telah ditetapkan harus telah dibuktikan akurasi dan reliabilitasnya.

Pengguna metode-metode analitik yang tertera dalam farmakope tidak dipersyaratkan untuk memvalidasi akurasi dan reliabilitas tetapi cukup memverifikasi kesesuaiannya pada kondisi nyata penggunaannya.

Sesuai dengan status legal farmakope, maka prosedur baru yang akan diajukan untuk adopsi atau revisi prosedur yang sudah ada harus didukung oleh data laboratorium yang memadai.

PENYERAHAN KE PANITIA FARMAKOPE

Penyerahan prosedur analisis baru atau yang direvisi kepada Panitia Farmakope harus disertai dengan informasi yang cukup untuk dapat dievaluasi. Secara umum, evaluasi meliputi penilaian kejelasan dan kelengkapan uraian prosedur analisis, penetapan kebutuhan akan prosedur, dan bukti terdokumentasi terhadap validasi yang telah dilakukan. Informasi dapat beragam, tergantung pada jenis metode yang digunakan. Namun pada umumnya informasi mencakup hal-hal berikut:

Dasar pemikiran Bagian ini harus mencantumkan kebutuhan prosedur dan uraian kemampuan prosedur khusus yang diusulkan dan alasan pemilihan prosedur ini dibandingkan prosedur lain. Untuk prosedur yang direvisi harus disertai dengan perbandingan yang menunjukkan kelemahan prosedur yang masih berlaku dan keunggulan yang dimiliki oleh prosedur yang diusulkan.

Prosedur analisis yang diusulkan Pada bagian ini, prosedur analisis harus diuraikan secara lengkap dan rinci sehingga personal terlatih mampu melakukan replikasi pengujian yang sama. Uraian prosedur harus meliputi semua parameter operasional yang penting dan instruksi khusus seperti penyiapan pereaksi, pelaksanaan uji kesesuaian sistem, uraian blangko yang digunakan, peringatan, dan formula yang jelas untuk perhitungan hasil pengujian.

Unsur data Bagian ini harus berisi dokumen yang lengkap dan menyeluruh dari kajian validasi prosedur analisis. Termasuk didalamnya rangkuman data pengujian dan perhitungan yang mendukung setiap karakteristik kinerja analisis yang digunakan. Karakteristik kinerja analisis yang dimaksud akan diuraikan pada bab berikut.

VALIDASI

Validasi suatu prosedur analisis adalah proses yang ditetapkan melalui kajian laboratorium bahwa karakteristik kinerja prosedur tersebut telah memenuhi persyaratan sesuai dengan tujuan penggunaannya. Jenis karakteristik kinerja analitik yang diuraikan dalam dokumen ini dapat dilihat dalam *Tabel 1*. Karena pandangan dan pengertian akan terminologi sering berbeda, maka masing-masing karakteristik kinerja analitik akan diuraikan dan didefinisikan secara khusus dalam bab berikutnya.

Tabel 1.
Karakteristik kinerja analitik yang digunakan dalam validasi metode

Akurasi
Presisi
Spesifisitas
Batas Deteksi
Batas Kuantitasi
Linieritas
Rentang
Ketegaran

Revalidasi Revalidasi perlu dilakukan dalam kasus berikut: penyerahan prosedur analisis yang direvisi kepada Panitia Farmakope, atau penggunaan suatu prosedur umum yang telah ditetapkan pada produk baru atau bahan baku baru.

Menurut dokumen *International Conference on Harmonization* (ICH) revalidasi perlu dilakukan jika

terjadi: perubahan dalam sintesis senyawa obat, perubahan dalam komposisi sediaan farmasi dan perubahan dalam prosedur analisis.

Karakteristik Analitik

AKURASI

Definisi Akurasi suatu prosedur analisis adalah tingkat kedekatan antara hasil pengujian dengan prosedur yang sedang divalidasi terhadap nilai yang benar. Akurasi prosedur analisis harus ditetapkan meliputi rentang nilai benar tersebut.

Penetapan Dalam pengujian senyawa obat, akurasi ditetapkan dengan penerapan prosedur analisis pada analit yang diketahui kemurniannya (misalnya bahan pembanding) atau dengan membandingkan hasil analisis dengan prosedur lain yang telah ditetapkan akurasinya.

Dalam pengujian sediaan obat campuran, akurasi dapat ditetapkan dengan menerapkan prosedur di atas pada campuran yang dibuat mirip dengan campuran tersebut dan ke dalamnya ditambahkan sejumlah analit yang diketahui kadarnya dalam suatu rentang tertentu. Jika tidak mungkin memperoleh semua komponen sediaan obat tersebut, maka akurasi ditetapkan dengan menetapkan kadar analit yang ditambahkan dan diketahui jumlahnya ke dalam sediaan farmasi atau membandingkan hasil penetapan dengan suatu prosedur yang telah diketahui akurasinya.

Dalam hal analisis kuantitatif cemaran, akurasi ditetapkan terhadap sampel (sediaan obat atau sediaan farmasi) yang telah ditambahkan sejumlah tertentu cemaran. Jika cemaran atau produk degradasi tidak mungkin diperoleh, maka akurasi ditetapkan dengan membandingkan hasil analisis terhadap hasil pengujian prosedur lain yang telah diakui. Jika tidak ada informasi lain, dimungkinkan untuk menghitung jumlah cemaran berdasarkan perbandingan respons dengan respons senyawa obat. Perbandingan antara respons sejumlah sama cemaran dengan senyawa obat (faktor respons relatif) dapat digunakan jika telah diketahui.

Akurasi dihitung sebagai persentase perolehan kembali dari penetapan sejumlah analit yang ditambahkan dan diketahui jumlahnya ke dalam sampel, atau sebagai selisih antara hasil rata-rata dengan hasil benar yang diterima bersama dengan tingkat kepercayaannya.

Dokumen ICH merekomendasikan bahwa akurasi ditetapkan dengan menggunakan minimal 9 penetapan meliputi 3 tingkat konsentrasi berbeda yang telah ditetapkan (misalnya 3 konsentrasi dan 3 replikasi untuk masing-masing konsentrasi).

Penilaian akurasi dapat dilakukan dengan berbagai cara, termasuk menilai persen perolehan kembali dari berbagai rentang pengujian, atau menilai linieritas hubungan antara konsentrasi yang dihitung terhadap konsentrasi sebenarnya. Arah garis lurus

hubungan tersebut harus sekitar 1,0 atau mendekati 1,0. Dalam kasus lain, interval kedekatan harus ditetapkan terlebih dahulu dalam protokol validasi. Kriteria penerimaan akurasi sangat tergantung kepada jenis pengujian dan keragaman serta sediaan yang diuji.

PRESISI

Definisi: Presisi prosedur analisis adalah tingkat kedekatan diantara hasil uji individu bila prosedur diterapkan berulang kali terhadap sampling ganda atau sampel yang homogen. Presisi biasanya dinyatakan sebagai simpangan baku atau simpangan baku relatif (koefisien variasi) dari satu seri pengukuran. Presisi merupakan ukuran tingkat reproduksibilitas atau keberulangan prosedur analisis dalam kondisi kerja normal. Dalam kaitan ini reproduksibilitas mengacu pada penggunaan prosedur analisis di beberapa laboratorium yang berbeda. Presisi antara (dikenal juga sebagai "ruggedness") menyatakan keragaman dalam laboratorium yang dilakukan pada hari yang berbeda atau oleh analis yang berbeda atau peralatan yang berbeda di laboratorium yang sama. Keberulangan mengacu pada penggunaan prosedur analisis dalam laboratorium yang sama dalam periode waktu yang singkat oleh analis yang sama dengan peralatan yang sama.

Penetapan Presisi prosedur analisis ditetapkan dengan beberapa kali menetapkan kadar sejumlah memadai dari larutan sampel homogen, sehingga hasil pengujian dapat dihitung secara statistik perkiraan yang absah dari simpangan baku atau simpangan baku relatif (koefisien variasi). Penetapan kadar dalam kaitan ini adalah analisis bebas terhadap sampel yang dilakukan secara lengkap mulai dari penyiapan sampel hingga diperoleh hasil akhir pengujian.

Dokumen ICH merekomendasikan bahwa keberulangan ditentukan dengan menggunakan minimal 9 penetapan meliputi suatu rentang konsentrasi khusus untuk prosedur (misalnya 3 konsentrasi dan 3 replikasi untuk masing-masing konsentrasi, atau minimal 6 penetapan pada konsentrasi uji 100%)

SPESIFISITAS

Definisi Dokumen ICH mendefinisikan spesifisitas sebagai kemampuan menguji secara tepat suatu analit dengan adanya komponen lain yang diperkirakan ada, berupa cemaran, hasil degradasi atau matriks sampel. Ketiadaan spesifisitas dari prosedur analisis dapat diatasi dengan penggunaan prosedur analitik pendukung. [Catatan Beberapa organisasi internasional menggunakan istilah *selektivitas* untuk menggantikan *spesifisitas*]. Untuk menjelaskan definisi di atas dapat digunakan implikasi berikut:

Uji identifikasi Prosedur harus menjamin identitas analit.

Uji kemurnian Prosedur harus menjamin dalam penetapan akurat kandungan cemaran dalam analit (seperti senyawa sejenis, batas logam berat, cemaran organik mudah menguap). *Penetapan kadar* Prosedur harus menjamin dan memberikan pernyataan akurat pada kadar atau potensi analit dalam sampel.

Penetapan Pada analisis kualitatif (uji identifikasi), prosedur harus menunjukkan kemampuan untuk memilih antara senyawa-senyawa yang berkaitan erat dengan strukturnya. Ini dapat dikonfirmasi dengan memperoleh hasil positif dari sampel yang mengandung analit dibandingkan dengan hasil negatif dari sampel yang tidak mengandung analit, dan dikonfirmasi bahwa hasil positif tersebut tidak diperoleh dari bahan-bahan yang berstruktur sama atau berdekatan dengan analit.

Dalam kasus prosedur untuk cemaran, spesifisitas dilakukan dengan menetapkan sejumlah tertentu cemaran yang ditambahkan pada senyawa obat atau sediaan farmasi, dan hasilnya menunjukkan cemaran tersebut ditetapkan dengan akurasi dan presisi yang memadai.

Dalam kasus penetapan kadar, spesifisitas dapat ditunjukkan dengan tidak adanya pengaruh cemaran atau eksipien pada prosedur. Pada prakteknya, hal ini dapat dilakukan dengan cara menambahkan sejumlah cemaran atau eksipien pada senyawa obat atau sediaan dan hasil penetapan kadar tidak dipengaruhi oleh adanya bahan-bahan dari luar tersebut.

Jika baku cemaran atau hasil urai tidak tersedia, maka spesifisitas ditunjukkan dengan membandingkan hasil analisis sampel yang mengandung cemaran atau hasil urai terhadap hasil prosedur lain yang sudah divalidasi. Perbandingan hasil analisis meliputi juga sampel yang disimpan pada kondisi perlakuan yang relevan (misalnya pengaruh cahaya, panas, lembab, hidrolisis asam/basa, dan oksidasi). Dalam kasus uji kemurnian kromatografi, maka profil cemaran harus dibandingkan.

Dokumen ICH menyatakan jika digunakan prosedur kromatografi, maka kromatogram harus disertakan untuk menunjukkan derajat selektivitasnya, dan puncak harus diberi tanda. Uji kemurnian puncak (dengan "Diode Array" atau Spektrometri Massa) dapat digunakan untuk menunjukkan bahwa puncak kromatogram analit tidak mengandung komponen lain

BATAS DETEKSI

Definisi Batas deteksi adalah karakteristik uji batas. Ini merupakan konsentrasi terendah analit dalam sampel yang dapat dideteksi, tetapi tidak perlu kuantitatif dalam kondisi percobaan yang ditentukan. Uji batas semata-mata menjang

bahwa konsentrasi analit di bawah atau di atas aras tertentu. Batas deteksi umumnya dinyatakan sebagai konsentrasi analit (misalnya persen, bpj, bpm) dalam sampel.

Penetapan Untuk prosedur non-instrumental, batas deteksi umumnya ditetapkan dengan analisis sampel yang mengandung analit dalam kadar yang diketahui dan menentukan kadar analit terendah yang dapat dideteksi dengan baik.

Untuk prosedur instrumental, pendekatan yang sama dapat digunakan dengan prosedur non-instrumental. Prosedur yang diserahkan untuk dipertimbangkan sebagai prosedur farmakope resmi, tidak pernah ditentukan batas deteksinya secara tepat. Batas deteksi cukup ditunjukkan rendah dengan analisis sampel yang mengandung kadar analit di atas atau di bawah batas deteksi yang dipersyaratkan.

Prosedur analisis instrumental yang menunjukkan adanya gangguan latar belakang, dokumen ICH menguraikan pendekatan umum dengan membandingkan hasil pengukuran "signal" dari sampel dengan konsentrasi analit rendah yang diketahui dengan "signal" sampel blangko. Konsentrasi minimum analit yang masih dapat dideteksi dapat ditentukan pada perbandingan "signal-to-noise" 2:1 atau 3:1. Pendekatan lain tergantung pada penetapan arah garis kurva kalibrasi dan simpangan baku respons. Selanjutnya batas deteksi dapat divalidasi dengan menganalisis sejumlah sampel yang diketahui kadarnya mendekati atau dipersiapkan pada batas deteksinya.

BATAS KUANTITASI

Definisi Batas kuantitasi adalah karakteristik penetapan kuantitatif pada level rendah dari senyawa dalam matriks sampel, seperti cemaran dalam senyawa obat ruahan dan hasil degradasi dalam sediaan farmasi akhir. Batas kuantitasi adalah konsentrasi terendah dari analit dalam sampel yang ditetapkan dengan akurasi dan presisi yang dapat diterima dalam kondisi percobaan yang telah ditetapkan. Batas kuantitasi dinyatakan sebagai konsentrasi analit (misalnya persen, bpj, bpm) dalam sampel.

Penetapan Untuk metode non-instrumental, batas kuantitasi umumnya ditetapkan dengan melakukan analisis sampel yang mengandung analit dalam jumlah yang diketahui dan menetapkan kadar terendah analit yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima.

Untuk prosedur instrumental, pendekatan yang sama dapat digunakan seperti pada prosedur non-instrumental. Dalam kasus prosedur yang diserahkan untuk dipertimbangkan sebagai prosedur resmi, tidak perlu menentukan batas kuantitasi. Biasanya batas kuantitasi ditetapkan dengan menganalisis sampel dengan konsentrasi analit di atas atau di bawah level kuantitasinya.

Prosedur analisis instrumental yang menunjukkan adanya gangguan latar belakang, dokumen ICH menguraikan pendekatan umum dengan membandingkan hasil pengukuran "signal" dari sampel yang mengandung analit kadar rendah dengan hasil pengukuran "signal" sampel blangko. Konsentrasi minimum analit dapat ditentukan pada perbandingan "signal-to-noise" 10:1. Pendekatan lain tergantung pada penentuan arah garis kurva kalibrasi dan simpangan baku respons. Selanjutnya batas kuantitasi divalidasi dengan analisis terhadap sejumlah sampel yang mengandung analit mendekati atau dipersiapkan mengandung analit pada batas kuantitasinya.

LINIERITAS DAN RENTANG

Definisi Linieritas - Linieritas prosedur analisis adalah kemampuan untuk menunjukkan hasil uji yang secara langsung atau dengan melalui transformasi matematik yang tepat proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel dalam rentang yang diberikan. Dalam kaitan ini linieritas mengacu pada hubungan linier antara konsentrasi dan hasil pengukuran pengujian. Dalam beberapa kasus, untuk mencapai linieritas, konsentrasi atau hasil pengukuran dapat ditransformasi dalam bentuk logaritma, akar kuadrat, resiprokal, atau bentuk transformasi lainnya. Jika linieritas tidak dicapai, maka hubungan non-linier dapat digunakan.

Definisi Rentang - Rentang prosedur analisis adalah interval antara batas tertinggi dan batas terendah dari kadar analit yang telah dibuktikan, dapat ditentukan dengan presisi, akurasi dan linieritas yang sesuai menggunakan prosedur analisis yang ditetapkan. Rentang umumnya dinyatakan dalam satuan yang sama dengan hasil uji (misalnya persen, bpj, bpm) yang diperoleh dengan prosedur analisis ini.

Penetapan Linieritas dapat ditentukan sepanjang rentang prosedur analisis. Awalnya linieritas digambarkan secara visual antara "signal" sebagai fungsi dari konsentrasi analit. Jika terlihat ada hubungan yang linier, hasil uji dapat ditentukan dengan metode statistik yang memadai (misalnya dengan perhitungan garis regresi kuadrat terkecil). Data dari garis regresi dapat membantu untuk menunjukkan perkiraan derajat linieritas, seperti koefisien korelasi, perpotongan sumbu y, arah garis regresi dan jumlah kuadrat residu garis regresi yang dapat diterima.

Rentang prosedur divalidasi dengan membuktikan bahwa prosedur analisis memberikan presisi, akurasi dan linieritas yang dapat diterima ketika diterapkan pada sampel yang mengandung analit pada konsentrasi ekstrim yang berada pada rentang. ICH merekomendasikan bahwa linieritas ditetapkan dengan menggunakan minimal 5 konsentrasi yang digunakan secara normal. Dan juga

direkomendasikan rentang minimum yang digunakan sebagai berikut:

Penetapan kadar sediaan obat (atau sediaan farmasi akhir): 80% hingga 120% dari konsentrasi uji.

Penetapan cemaran: 50% hingga 120% dari kriteria penerimaan.

Untuk Keseragaman kandungan: minimal 70% hingga 130% dari konsentrasi uji (sangat tergantung pada sifat alami bentuk sediaan).

Untuk Uji Disolusi: $\pm 20\%$ dari rentang spesifik (misalnya pada sediaan pelepasan terkendali, setelah 1 jam 20%, dan setelah 24 jam lebih dari 90%, maka rentangnya 0% hingga 110% dari konsentrasi yang dinyatakan pada etiket).

KETEGARAN

Definisi Ketegaran prosedur analisis adalah ukuran kemampuan prosedur untuk tetap bertahan dan tidak terpengaruh oleh keragaman kecil yang disengaja pada parameter prosedur yang terdapat dalam dokumen. Ketegaran dapat ditentukan pada waktu pengembangan prosedur analisis.

KESESUAIAN SISTEM

Jika pengukuran dapat dipengaruhi oleh keragaman kondisi analisis, maka perlu adanya pengawasan yang memadai atau pernyataan peringatan yang tertulis dalam prosedur. Salah satu konsekuensi dari pengujian ketegaran adalah parameter kesesuaian sistem yang perlu ditetapkan untuk menjamin validitas prosedur agar tetap bertahan selama digunakan. Keragaman yang umum adalah stabilitas larutan analisis, perbedaan peralatan, dan perbedaan analisis. Dalam hal kromatografi cair, keragaman yang umum adalah pH fase gerak, komposisi fase gerak, perbedaan lot kolom atau pemasok kolom, suhu dan laju alir fase gerak. Dalam hal kromatografi gas, variasi yang umum adalah perbedaan lot kolom atau pemasok kolom, suhu dan laju alir fase gerak.

Uji Kesesuaian Sistem berdasarkan pada konsep bahwa peralatan, elektronik, kerja analitik dan sampel merupakan satu sistem yang terpadu yang harus dievaluasi. Parameter kesesuaian sistem yang harus ditetapkan tergantung pada jenis prosedur yang akan dievaluasi. Kesesuaian sistem sangat penting dalam hal prosedur kromatografi. Penyerahan pada Panitia Farmakope hendaknya dilengkapi dengan persyaratan kesesuaian sistem seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Unsur Data yang Diperlukan untuk Validasi

Persyaratan pengujian farmakope beragam, mulai dari penetapan analisis tingkat kepastian tinggi sampai evaluasi terhadap karakteristik. Setiap prosedur analisis yang berbeda memerlukan skema validasi yang berbeda. Bagian ini hanya mencakup kategori pengujian secara umum yang mensyaratkan data validasi. Kategori-kategori tersebut adalah sebagai berikut:

Kategori I Prosedur analisis untuk penetapan kadar komponen utama dalam bahan baku obat atau bahan aktif (termasuk pengawet) dalam sediaan obat jadi.

Kategori II Prosedur analisis untuk penetapan cemaran dalam bahan baku obat atau senyawa hasil degradasi dalam sediaan obat jadi. Prosedur ini terdiri dari penetapan kuantitatif dan uji batas.

Kategori III Prosedur analisis untuk penetapan karakteristik kinerja sediaan (misalnya disolusi, pelepasan obat).

Kategori IV Prosedur analisis untuk identifikasi.

Untuk setiap kategori diperlukan informasi analitik yang berbeda. *Tabel 2* mencantumkan unsur data yang diperlukan untuk setiap kategori.

Tabel 2 Unsur data yang dibutuhkan untuk validasi prosedur analisis

Karakteristik kinerja analitik	Kategori I	Kategori II		Kategori III	Kategori IV
		Kuantitatif	Uji batas		
Akurasi	Ya	Ya	*	*	Tidak
Presisi	Ya	Ya	Tidak	Ya	Tidak
Spesifisitas	Ya	Ya	Ya	*	Ya
Batas Deteksi	Tidak	Tidak	Ya	*	Tidak
Batas Kuantitasi	Tidak	Ya	Tidak	*	Tidak
Linearitas	Ya	Ya	Tidak	*	Tidak
Rentang	Ya	Ya	*	*	Tidak

Catatan :

* Mungkin dipersyaratkan tergantung pada sifat khusus dari uji

Prosedur umum yang sudah pasti (seperti penetapan kadar air secara titrimetri, penetapan endotoksin bakteri) harus diverifikasi untuk memastikan

kesesuaian penggunaan, seperti akurasi (dan tidak ada pengaruh lain) jika digunakan untuk sediaan atau bahan baku baru.

Validitas suatu prosedur analisis hanya dapat dibuktikan melalui kajian laboratorium. Oleh karena itu kelengkapan dokumentasi dari setiap pengujian merupakan suatu persyaratan dasar dalam menentukan kesesuaian prosedur dengan tujuan penggunaan. Prosedur dalam farmakope harus menunjukkan hasil yang sesuai dalam kondisi nyata, oleh karena itu perlu dilakukan verifikasi. ■

Tambahan:

***VERIFIKASI PROSEDUR DALAM FARMAKOPE <1382>**

Bab ini bertujuan memberikan informasi mengenai verifikasi prosedur dalam farmakope yang dilakukan pertama kali untuk memperoleh hasil yang dapat diterima dengan menggunakan pengujian, peralatan dan pereaksi yang tersedia. Bab ini bukan untuk aplikasi retroaktif prosedur laboratorium yang sudah ada. Bab *Validasi Prosedur dalam Farmakope <1381>* memberikan informasi umum karakteristik yang harus dipertimbangkan untuk kategori uji yang beragam dan dokumentasi sebaiknya mengikuti prosedur analisis yang ada dalam farmakope. Verifikasi meliputi penilaian terhadap karakteristik yang dipilih seperti yang diuraikan pada bab *Validasi Prosedur dalam Farmakope <1381>*. Untuk menghasilkan kesesuaian, data yang relevan lebih baik daripada pengulangan proses validasi. Pengguna prosedur analisis farmakope tidak perlu melakukan validasi prosedur untuk pertama kali digunakan di laboratorium, tetapi harus ada bukti terdokumentasi yang sesuai pada kondisi nyata yang digunakan.

Verifikasi prosedur mikrobiologi tidak termasuk dalam bab ini, karena telah tercantum dalam *Uji Efektivitas Pengawet Antimikroba <61>*, *Uji Batas Mikroba <51>*, dan *Uji Sterilitas <71>*.

PROSES VERIFIKASI

Pengguna harus sudah mempunyai pengalaman, pengetahuan dan pelatihan yang cukup untuk dapat memahami dan melakukan prosedur analisis seperti yang tertulis. Verifikasi yang dilakukan oleh pengguna akan memberikan keyakinan bahwa prosedur farmakope telah sesuai dengan tujuannya. Jika verifikasi prosedur farmakope tidak berhasil dan tidak ada pemecahan masalah ini, dapat disimpulkan bahwa prosedur yang digunakan tidak sesuai dengan sampel yang sedang diuji di laboratorium tersebut. Selanjutnya perlu dilakukan pengembangan dan validasi prosedur alternatif mengikuti ketentuan umum. Prosedur alternatif dapat dikirimkan ke Panitia Farmakope bila disertai data yang sesuai, untuk mendukung usulan

penambahan atau penggantian prosedur yang sedang berlaku.

PERSYARATAN VERIFIKASI

Persyaratan verifikasi hendaknya didasarkan pada penilaian kompleksitas, baik pada prosedur maupun bahan pada saat prosedur diterapkan. Walaupun revalidasi prosedur farmakope secara lengkap tidak dipersyaratkan untuk memverifikasi metode yang sesuai dalam kondisi penggunaan, beberapa karakteristik pada *Tabel 2* bab *Validasi Prosedur dalam Farmakope <1381>* dapat digunakan untuk proses verifikasi. Hanya beberapa karakteristik yang digunakan untuk memverifikasi prosedur yang perlu dievaluasi. Tingkat kesulitan proses verifikasi tergantung pada tingkat kemahiran dan pengalaman pengguna, jenis prosedur dan alat yang digunakan, tahapan prosedur spesifik, dan sampel yang diuji.

Sebagai contoh, pengujian spesifisitas merupakan karakteristik kunci dalam melakukan verifikasi bahwa suatu prosedur farmakope dapat digunakan dalam penetapan kadar bahan obat dan sediaannya. Misalnya, spesifisitas yang dapat diterima untuk suatu metode kromatografi dapat diverifikasi sesuai persyaratan resolusi dalam kesesuaian sistem (apabila dicantumkan dalam prosedur). Akan tetapi bahan baku obat dari pemasok yang berbeda mungkin akan mempunyai profil cemaran berbeda yang tidak tercantum dalam prosedur farmakope. Demikian juga bahan baku zat tambahan dalam suatu sediaan dari pabrik yang berbeda dapat sangat berbeda dan secara langsung dapat mempengaruhi prosedur atau menyebabkan pembentukan cemaran yang prosedurnya tidak tercantum dalam farmakope. Disamping itu, sediaan yang mengandung zat tambahan, antioksidan, dapar atau cemaran dari wadah dapat mempengaruhi prosedur farmakope. Dalam hal ini, pengujian spesifisitas yang lebih sempurna mungkin diperlukan untuk membuktikan kesesuaian prosedur terhadap bahan baku atau sediaan tertentu. Karakteristik analitik lainnya seperti batas deteksi atau batas kuantitasi dan presisi untuk prosedur cemaran dapat digunakan untuk menunjukkan kesesuaian prosedur farmakope dengan kondisi sebenarnya.

Verifikasi tidak dipersyaratkan untuk prosedur pengujian farmakope baku yang dilakukan rutin kecuali ada indikasi bahwa prosedur farmakope tersebut tidak sesuai dengan bahan yang diuji. Contoh prosedur farmakope baku antara lain: susut pengeringan, sisa pemijaran, beberapa prosedur kimia seperti bilangan asam, dan metode instrumen sederhana misalnya pengukuran pH. Akan tetapi penggunaan prosedur yang sudah rutin digunakan pada pengujian bahan untuk pertama kali, perlu dilakukan verifikasi jika penanganan atau penyiapan larutannya berbeda. ■

PEREAKSI

PEREAKSI

Tambahan Pereaksi

2-Aminoheptan P (2 heptilamin; 1-metilheksilamin), $C_7H_{19}N$; BM 115,22 [123-82-0]. Gunakan pereaksi dengan mutu yang sesuai, mengandung tidak kurang dari 99%.

Amonium bikarbonat P NH_4HCO_3 ; BM 79,1 [1066-33-7]. Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%. Serbuk hablur halus, putih, sedikit higroskopis, mudah larut dalam air, praktis tidak larut dalam alkohol. Pada suhu 60° menguap dengan cepat. Penguapan berjalan lambat pada suhu ruang jika zat sedikit lembab. Berada dalam kesetaraan dengan amonium karbamat. Gunakan pereaksi pro analisis

Amonium format P (garam asam amonium format), CH_3NO_2 ; BM 63,06; [540-69-2]. Gunakan pereaksi dengan mutu yang sesuai.

Asam heptafluorobutirat P $C_4F_7O_2H$; BM 214,04 [375-22-4]. Gunakan pereaksi dengan mutu yang sesuai.

Asam trifluoroasetat P $C_2HF_3O_2$; BM 114,02; [76-05-1]. Cairan tidak berwarna, bercampur dengan eter, dengan aseton, dengan etanol, dengan benzen, dengan karbon tetraklorida dan dengan heksan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg, larutkan dalam 25 ml air dan 25 ml etanol P. Titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N LV, tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

1 ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 11,40 mg $C_2HF_3O_2$.

Diperoleh tidak kurang dari 99%.

Asetilena P $Etin$; C_2H_2 ; BM 26,04; C 92,25%; H 7,74%. [78-86-2] Gas; dalam keadaan murni tidak berbau; dalam keadaan tidak murni berbau tidak enak (disebabkan oleh fosfin), titik sublim -81° . Mencair pada suhu 0° pada tekanan 21,5 atm; mencair pada suhu dibawah 37° (temperatur kritis) pada tekanan 68 atm. Satu liter setara dengan 1,165 g pada 0° dan 760 mmHg beratnya; d gas (udara = 1) 0,90. Terbakar cepat dalam udara dengan nyala sangat lembut. Panas pembakaran 313 kal. Tidak eksplosif pada tekanan atmosfer biasa tetapi pada 2 atm atau lebih dapat meledak dengan menghasilkan percikan atau dekomposisi. Campuran dengan udara lebih dari 3% atau kurang dari 65%, bersifat eksplosif, maksimal 1 vol gas dengan 12,5 volume udara. Membentuk senyawa eksplosif tidak larut dengan tembaga dan perak; karena itu hindarkan penggunaan wadah tembaga atau perak. Satu

volume asetilena larut dalam 1 volume air, dalam 6 volume asam asetat glasial atau etanol; larut dalam eter, dalam benzen. Aseton melarutkan 25 volume asetilena pada 15° dan 760 mm; melarutkan 300 volume pada 12 atm.

Kalium biftalat P (kalium ftalat asam; garam asam monokalium ftalat); baku asidimetrik kalium hidrogen ftalat), $KHC_6H_4(COO)_2$; BM 204,22; [8772-24-7]. Gunakan pereaksi asidimetrik kalium hidrogen ftalat pro analisis; baku asidimetrik.

Metilbenzotiazolon hidrazon hidroklorida P $C_3H_{10}ClN_3S.H_2O$; BM 233,7. serbuk hablur, hampir putih atau kuning.

Titik didih $<741>$ lebih kurang 270° .

Kesesuaian penetapan aldehida-

Larutan uji Ke dalam 2 ml aldehid bebas metanol, tambahkan 60 μ l larutan 1 g propionaldehid dalam 1 L aldehid bebas metanol dan 5 ml larutan 4 g metilbenzotiazolon hidrazon hidroklorida dalam 1 L aldehid bebas metanol. Campur dan biarkan selama 30 menit.

Larutan blangko Propionaldehid

Prosedur Tambahkan ke dalam masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan blangko*, 25,0 ml larutan besi klorida P 2 g/L, encerkan dengan aseton hingga 100,0 ml, dan campur. Ukur serapan *Larutan uji* pada bilangan gelombang 660 nm setelah dikoreksi dengan serapan larutan blangko, tidak kurang dari 0,62.

Pirid-2-ilamin P lihat 2-Piridilamin P

2-Piridilamin P (2-Aminopiridina) pirid-2-ilamin; $C_5H_5N_2$; BM 94,1 [504-29-0]. Hablur kasar, larut dalam air dan dalam alkohol. Titik lebur lebih kurang 58° , titik didih lebih kurang 210° . Gunakan pereaksi dengan mutu untuk perdagangan.

2 Pirolidon P Pirolidin-2-on; C_4H_7NO ; BM 85,1 [616-45-5]. Gunakan pereaksi dengan mutu perdagangan.

Sikloheksana P C_6H_{12} ; BM 84,16 [110-82-7]. Gunakan pereaksi pro analisis.

Zinc Asetat P $Zn(CH_3COO)_2.2H_2O$; BM 219,51 [557-34-6]. Gunakan pereaksi pro analisis.

INDEKS

INDEKS SUPLEMEN II FARMAKOPE INDONESIA

- Acebutolol hydrochloride, 1636
 Acebutolol hydrochloride capsules, 1637
 Acebutolol hydrochloride tablets, 1639
 Acetaminophen oral solution, 1784
 Acetaminophen oral suspension, 1784
 Acetazolamide, 1634
 Acetazolamide for injection, 1634
 Acetazolamide tablets, 1635
 Acetone, 1639
 Acetylcysteine, 1635
 Acyclovir ointment, 1640
 Albendazole, 1621
 Allopurinol tablets, 1621
 Amantadin hidroklorida, 1622
 Amantadine hydrochloride, 1622
 Amikacin, 1622
 Amikacin sulfate, 1623
 Amikacin sulfate injection, 1624
 Amikasin, 1622
 Amikasin sulfat, 1623
 Aminocaproic acid, 1632
 Amitriptilin hidroklorida, 1624
 Amitriptyline hydrochloride, 1624
 Amlodipin besilat, 1626
 Amlodipine besylate, 1626
 Amodiaquin hidroklorida, 1627
 Amodiaquine hydrochloride, 1627
 Amodiaquine hydrochloride tablets, 1628
 Amoksisilin, 1629
 Amoxicillin, 1629
 Amoxicillin tablets, 1630
 Ampicillin, 1631
 Ampicillin capsules, 1632
 Ampicillin for oral suspension, 1632
 Ampisilin, 1631
 Ampisilin untuk suspensi oral, 1632
 Asam aminokaproat, 1632
 Asam folat, 1632
 Asam mefenamat, 1633
 Asebutolol hidroklorida, 1636
 Asetazolamida, 1634
 Asetazolamida untuk injeksi, 1634
 Asetilsistein, 1635
 Aseton, 1639
 Aspirin delayed-release tablets, 1640
 Atropin sulfat, 1641
 Atropine sulfate, 1641
 Atropine sulfate tablets, 1642
 Azathioprine tablets, 1642
 Azithromycin, 1642
 Azithromycin capsules, 1645
 Azithromycin for oral suspension, 1646
 Azitromisin, 1642
 Azitromisin untuk suspensi oral, 1646
 Bacitracin, 1647
 Bacitracin zinc, 1649
 Basitrasin, 1647
 Betahistin hidroklorida, 1650
 Betahistine hydrochloride, 1650
 Betametason natrium fosfat, 1652
 Betametason valerat, 1652
 Betamethasone sodium phosphate, 1652
 Betamethasone valerate, 1652
 Bisoprolol fumarat, 1653
 Bisoprolol fumarate, 1653
 Bisoprolol fumarate tablets, 1654
 Bromheksin hidroklorida, 1655
 Bromhexine hydrochloride, 1655
 Bromocriptine mesylate, 1656
 Bromocriptine mesylate tablets, 1657
 Bromokriptin mesilat, 1656
 budesonid, 1658
 Budesonide, 1658
 Buprenorfin hidroklorida, 1660
 Buprenorphine hydrochloride, 1660
 Calcitriol, 1731
 Cefaclor for oral suspension, 1798
 Cefamandole nafate, 1799
 Cefamandole nafate for injection, 1800
 Cefazolin, 1801
 Cefazolin injection, 1802
 Cefazolin sodium, 1803
 Cefprozidim for injection, 1804
 Ceftizoxim for injection, 1808
 Ceftizoxime injection, 1807
 Ceftizoxime sodium, 1806
 Cefuroxim axetil, 1809
 Cefuroxim axetil tablets, 1810
 Clarithromycin, 1736
 Clarithromycin extended-release tablets, 1740
 Clarithromycin for oral suspension, 1738
 Clarithromycin tablets, 1739
 Clidinium bromide capsules, 1749
 Clomipramine hydrochloride, 1743
 Clopidogrel bisulfate, 1745
 Clopidogrel tablets, 1747
 Colchicine tablets, 1751
 Conjugated estrogens tablets, 1697
 Dactinomycin, 1661
 Daktinomisin, 1661
 Daunorubicin hydrochloride, 1662
 Daunorubisin hidroklorida, 1662
 Deferoksamin mesilat, 1662
 Deferoksamin mesilat untuk injeksi, 1663
 Deferoxamine mesylate, 1662
 Deferoxamine mesylate for injection, 1663
 Deksametason, 1663
 Deksametason asetat, 1664
 Deksametason natrium fosfat, 1665
 Deksbromfeniramin maleat, 1666
 Dekstran 40, 1667
 Dekstrometorfan, 1671
 Dekstrometorfan hidrobromida, 1672
 Dekstroza, 1673
 Demeclocycline hydrochloride, 1673
 Demeclocycline hydrochloride capsules, 1674
 Demeklosiklin hidroklorida, 1673
 Dexamethasone, 1663
 Dexamethasone acetate, 1664
 Dexamethasone sodium phosphate, 1665
 Dexbrompheniramine maleate, 1666
 Dexchlorpheniramine maleate oral solution, 1667
 Dextran 40, 1667
 Dextrometorphan, 1671
 Dextrometorphan hydrobromide, 1672
 Dextrose, 1673
 Dextrose injection, 1673
 Diazepam, 1675
 Diazepam injection, 1676
 Diazepam tablets, 1677
 Dibucaine hydrochloride, 1677
 Dibukain hidroklorida, 1677
 Diclofenac potassium, 1686
 Diclofenac potassium tablets, 1687
 Didanosin, 1677
 Didanosin untuk larutan oral, 1679
 Didanosine, 1677
 Didanosine for oral solution, 1679
 Diethylcarbazine citrate, 1680
 Diethylcarbazine citrate tablets, 1681
 Diethylstilbestrol, 1682
 Dietilkarbamazin sitrat, 1680
 Dietilstilbestrol, 1682
 Difenhidramin hidroklorida, 1682
 Difenhidramin Teoklat, 1688
 Difenoksilat hidroklorida, 1684
 Dihidroergotamin mesilat, 1685

- Dihidrostreptomisin sulfat, 1685
 Dihydroergotamine mesylate, 1685
 Dihydrostreptomycin sulfate, 1685
 Diklofenak kalium, 1686
 Diltiazem hidroklorida, 1688
 Diltiazem hydrochloride, 1688
 Diluted isosorbide dinitrate, 1730
 Dimenhidrinat, 1688
 Dimenhydrinate, 1688
 Dimenhydrinate tablets, 1689
 Diphenhydramine hydrochloride, 1682
 Diphenhydramine hydrochloride injection, 1683
 Diphenhydramine hydrochloride oral solution, 1683
 Diphenoxylate hydrochloride, 1684
 Doksisisiklin, 1690
 Doksisisiklin hiklat, 1691
 Doksorubisin hidroklorida, 1693
 Doksorubisin hidroklorida untuk injeksi, 1694
 Dopamin hidroklorida, 1695
 Dopamine hydrochloride, 1695
 Dopamine hydrochloride injection, 1695
 Doxorubicin hydrochloride, 1693
 Doxorubicin hydrochloride for injection, 1694
 Doxycycline, 1690
 Doxycycline hyclate, 1691
 Doxycycline hyclate capsules, 1692
 Doxycycline hyclate tablets, 1693
 Epinephrine injection, 1696
 Ethambutol hydrochloride tablets, 1699
 Fenofibrat, 1700
 Fenofibrate, 1700
 Folic acid, 1632
 Gabapentin, 1701
 Gemfibrozil, 1705
 Gemfibrozil tablets, 1706
 Gentamicin sulfate, 1707
 Gentamicin sulfate ointment, 1708
 Gentamicin sulfate ophthalmic solution, 1708
 Gentamisin sulfat, 1707
 Glibenclamide, 1708
 Glibenklamida, 1708
 Gliclazide, 1710
 Gliclazide tablets, 1711
 Gliklazida, 1710
 Glimepirida, 1712
 Glimepiride tablets, 1714
 Glukosa, 1673
 Griseofulvin, 1715
 Hidroklorotiazida, 1716
 Hidrokortison asetat, 1719
 Hiosin butilbromida, 1721
 Hydrochlorothiazide, 1716
 Hydrochlorothiazide tablets, 1718
 Hydrocortisone acetate, 1719
 Hydrocortisone ointment, 1720
 Hydroquinone cream, 1719
 Hyoscine butilbromide, 1721
 Ibuprofen, 1722
 Ibuprofen oral suspension, 1723
 Ibuprofen tablets, 1725
 Injeksi amikasin sulfat, 1624
 Injeksi dekstrosa, 1673
 Injeksi diazepam, 1676
 Injeksi difenhidramin, 1683
 Injeksi dopamin hidroklorida, 1695
 Injeksi epinefrin, 1696
 Injeksi glukosa, 1673
 Injeksi ketorolak trometamin, 1734
 Injeksi sefazolin, 1802
 Injeksi seftizoksim, 1807
 Injeksi verapamil hidroklorida, 1825
 Irbesartan, 1726
 Irbesartan and hydrochlorothiazide tablets, 1729
 Irbesartan tablets, 1728
 Isosorbid dinitrat encer, 1730
 Isosorbide dinitrate tablets, 1730
 Kalsitriol, 1731
 Kapsul ampisilin, 1632
 Kapsul asam mefenamat, 1634
 Kapsul asebutolol hidroklorida, 1637
 Kapsul azitromisin, 1645
 Kapsul demeklosiklin hidroklorida, 1674
 Kapsul doksisisiklin hiklat, 1692
 Kapsul klordiazepoksid hidroklorida dan klidinium bromida, 1749
 Kapsul loperamida hidroklorida, 1757
 Ketorolac trometamine, 1733
 Ketorolac trometamine injection, 1734
 Ketorolac trometamine tablets, 1735
 Ketorolak trometamin, 1733
 Klaritromisin, 1736
 Klaritromisin untuk suspensi oral, 1738
 Klomipramin hidroklorida, 1743
 Klopidoogrel bisulfat, 1745
 Krim hidrokinon, 1719
 Krim mometason furoat, 1772
 Larutan oral deksklorfeniramin maleat, 1667
 Larutan oral dekstrometorfan, 1672
 Larutan oral difenhidramin hidroklorida, 1683
 Larutan oral parasetamol, 1784
 Levodopa, 1752
 Levonorgestrel and etinil estradiol tablets, 1753
 Lisinopril, 1754
 Lisinopril tablets, 1755
 Loperamide hydrochloride capsules, 1757
 Loperamide hydrochloride tablets, 1758
 Losartan kalium, 1759
 Losartan potassium, 1759
 Losartan potassium tablets, 1760
 Medroxyprogesterone acetate tablets, 1769
 Mefenamic acid, 1633
 Mefenamic acid capsules, 1634
 Meloksikam, 1763
 Meloxicam, 1763
 Meloxicam oral suspension, 1765
 Meloxicam tablets, 1768
 Mometason furoat, 1771
 Mometasone furoate, 1771
 Mometasone furoate cream, 1772
 Nevirapin, 1773
 Nevirapine, 1773
 Nevirapine oral suspension, 1774
 Nevirapine tablets, 1777
 Ofloksasin, 1779
 Ofloxacin, 1779
 Ofloxacin tablets, 1780
 Osmolalitas dan osmolaritas, 1842
 Pengukuran osmolalitas, 1843
 Pancreatin, 1782
 Pancuronium bromide, 1782
 Pankreatin, 1782
 Pankuronium bromida, 1782
 Pentoksifilin, 1785
 Pentoxifylline, 1785
 Piracetam, 1786
 Pirasetam, 1786
 Prometazine hydrochloride tablets, 1787
 Ramipril, 1788
 Repaglinida, 1790
 Repaglinide, 1790
 Repaglinide tablets, 1792
 Ribavirin, 1794
 Ritonavir, 1795
 Salbutamol tablets, 1797
 Salep asiklovir, 1640
 Salep gentamisin sulfat, 1708
 Salep hidrokortison, 1720
 Sefaktor untuk suspensi oral, 1798
 Sefamandol nafat, 1799
 Sefamandol nafat untuk injeksi, 1800
 Sefazolin, 1801
 Sefazolin natrium, 1803

- Seflazidim untuk injeksi, 1804
 Sefizoksim natrium, 1806
 Sefizoksim untuk injeksi, 1808
 Sefuroksim aksetil, 1809
 Spiramisin, 1812
 Spiramycin, 1812
 Spironolactone tablets, 1814
 Sulbactam sodium, 1815
 Sulbaktam natrium, 1815
 Sulfadoxine and pyrimethamine tablets, 1816
 Suspensi oral ibuprofen, 1723
 Suspensi oral meloksikam, 1765
 Suspensi oral nevirapin, 1774
 Suspensi oral parasetamol, 1784
 Tablet alopurinol, 1621
 Tablet amodiakuin hidroklorida, 1628
 Tablet amoksisilin, 1630
 Tablet asebutolol hidroklorida, 1639
 Tablet asetazolamida, 1635
 Tablet atropin sulfat, 1642
 Tablet azatioprin, 1642
 Tablet bisoprolol fumarat, 1654
 Tablet bromokriptin mesilat, 1657
 Tablet diazepam, 1677
 Tablet dietilkarbamazin sitrat, 1681
 Tablet difenhidramin teoklat, 1689
 Tablet diklofenak kalium, 1687
 Tablet dimenhidrinat, 1689
 Tablet doksisisiklin hiklat, 1693
 Tablet estrogen terkonjugasi, 1697
 Tablet etambutol hidroklorida, 1699
 Tablet gemfibrozil, 1706
 Tablet gliklazida, 1711
 Tablet glimepirida, 1714
 Tablet hidroklorotiazida, 1718
 Tablet ibuprofen, 1725
 Tablet irbesartan, 1728
 Tablet irbesartan dan hidroklorotiazida, 1729
 Tablet isosorbid dinitrat, 1730
 Tablet ketorolak trometamin, 1735
 Tablet klaritromisin, 1739
 Tablet klopidoogrel, 1747
 Tablet kolkhisin, 1751
 Tablet lepas lambat klaritromisin, 1740
 Tablet lepas tunda asam asetilsalisilat, 1640
 Tablet levonorgestrel dan etinil estradiol, 1753
 Tablet lisinopril, 1755
 Tablet loperamida hidroklorida, 1758
 Tablet losartan kalium, 1760
 Tablet medroksiprogesteron asetat, 1769
 Tablet meloksikam, 1768
 Tablet nevirapin, 1777
 Tablet ofloksasin, 1780
 Tablet prometazin hidroklorida, 1787
 Tablet repaglinida, 1792
 Tablet salbutamol, 1797
 Tablet sefuroksim aksetil, 1810
 Tablet spironolakton, 1814
 Tablet sulfadoksin dan pirimetamin, 1816
 Tablet terbutalin sulfat, 1819
 Tablet tiamin hidroklorida, 1820
 Tablet verapamil hidroklorida, 1826
 Tablet vitamin B1, 1820
 Tenoksikam, 1817
 Tenoxicam, 1817
 Terbutalin sulfat, 1818
 Terbutaline sulfate, 1818
 Terbutaline sulfate tablets, 1819
 Tetes hidung silometazolin hidroklorida, 1811
 Tetes mata gentamisin sulfat, 1708
 Tetracaine hydrochloride, 1819
 Tetracycline, 1820
 Tetrakain hidroklorida, 1819
 Tetrasiklin, 1820
 Thiamine hydrochloride tablets, 1820
 Thiamine mononitrate, 1820
 Tiamin mononitrat, 1820
 Tobramisin, 1821
 Tobramycin, 1821
 Trimethoprim, 1821
 Trimetoprim, 1821
 Uji batas logam berat, 1838
 Uji disolusi, 1844
 alat, 1844
 interpretasi, 1851
 kesuaian alat, 1848
 prosedur, 1849
 Uji reaktivitas secara biologi in-vivo, 1832
 Vecuronium bromide, 1822
 Vekuronium bromida, 1822
 Verapamil hidroklorida, 1824
 Verapamil hydrochloride, 1824
 Verapamil hydrochloride injection, 1825
 Verapamil hydrochloride tablets, 1826
 Vinblastin sulfat, 1828
 Vinblastin sulfate, 1828
 Vincristin sulfat, 1829
 Vinkristin sulfat, 1829
 Validasi prosedur dalam farmakope, 1852
 penyerahan ke panitia farmakope, 1852
 Verifikasi prosedur dalam farmakope, 1857
 persyaratan verifikasi, 1857
 proses verifikasi, 1857
 Warfarin natrium, 1829
 Warfarin sodium, 1829
 Xylometazoline hydrochloride nasal solution, 1811
 Zink basitrasin, 1649