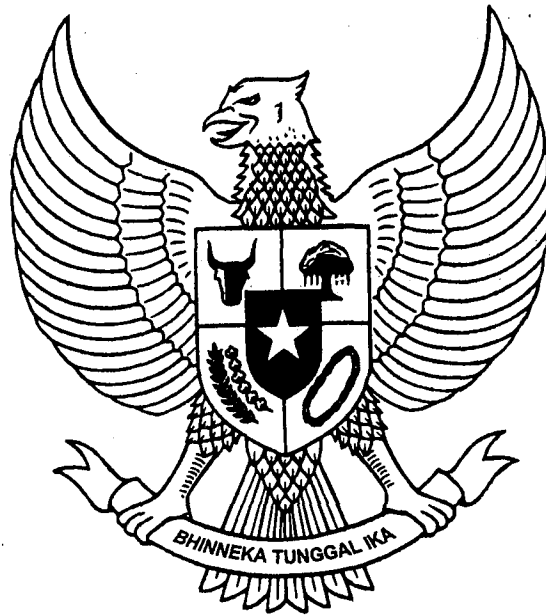


615.1
Ind
f



FARMAKOPE INDONESIA

EDISI V

2014

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

615.1
Ind
f

Katalog Dalam Terbitan. Kementerian Kesehatan RI

Indonesia Kementerian Kesehatan RI. Direktorat
Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan
Farmakope Indonesia Edisi V 2013. —
Jakarta : Kementerian Kesehatan RI. 2013

ISBN 978-602-235-463-5

1. Judul I. PHARMACOPOEIAS
II. FORMULARIES

BUKU I DAN BUKU II MERUPAKAN SATU KESATUAN

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya, Farmakope Indonesia Edisi V ini dapat disusun dan diterbitkan.

Ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi, khususnya yang terkait dengan standardisasi, metode, dan prosedur analisis obat dan bahan obat terus berkembang, sesuai dengan tuntutan masyarakat yang semakin tinggi untuk mendapatkan obat yang berkualitas. Memperhatikan hal tersebut, maka diterbitkan Farmakope Indonesia Edisi V sebagai standar dan persyaratan bahan obat dan obat yang beredar di Indonesia.

Farmakope Indonesia Edisi V berisi ketentuan umum, monografi sediaan umum, monografi bahan obat dan obat. Di samping itu, terdapat lampiran yang merupakan informasi dan penjelasan dari metode analisis dan prosedur pengujian yang terdapat dalam monografi, mencakup pengujian dan penetapan secara umum, mikrobiologi, biologi, kimia, dan fisika.

Penyusunan Farmakope Indonesia Edisi V ini dilakukan oleh Panitia Penyusun Farmakope Indonesia Edisi V yang dibentuk oleh Menteri Kesehatan RI, yang anggotanya terdiri dari Kementerian Kesehatan, Badan Pengawas Obat dan Makanan, para pakar dari berbagai perguruan tinggi farmasi negeri dan swasta.

Dengan diterbitkannya Farmakope Indonesia Edisi V ini, diharapkan mutu bahan obat dapat terjamin, dan obat di Indonesia dijamin keamanan, khasiat, dan mutunya, sehingga dapat memberikan perlindungan bagi masyarakat.

Kami mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah berpartisipasi dalam penyusunan sampai diterbitkannya Farmakope Indonesia Edisi V ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa meridhoi usaha kita semua.

Jakarta,

Direktur Jenderal
Bidang Kefarmasian dan Alat Kesehatan



Dr. Maura Linda Sitanggang, Ph.D.
NIP. 195805031983032001

DARTAR ISI

| | |
|--|------|
| Kata Pengantar | iii |
| Daftar Isi | v |
| Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Pembentukan Panitia Penyusun Farmakope Indonesia Edisi V Nomor 006/MENKES/SK/I/2014 Tanggal 13 Januari 2014 | vii |
| Surat Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.04.1.32.10.12.0008 Tanggal 2 Januari 2012 | xv |
| Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Pemberlakuan Farmakope Indonesia Edisi V Nomor 108/MENKES/SK/TV/2014 Tanggal 7 April 2014 | 1 |
| Sejarah Farmakope Indonesia | 4 |
| Daftar Sediaan Umum | 10 |
| Daftar Monografi | 10 |
| Daftar Lampiran | 24 |
| Daftar Monografi Baru | 26 |
| Daftar Lampiran Baru | 30 |
| Daftar Sediaan Umum FI IV yang Dihapus | 30 |
| Daftar Monografi yang Dihapus | 30 |
| Daftar Lampiran FI IV yang Dihapus | 30 |
| Ketentuan Umum | 31 |
| Sediaan Umum | 43 |
| Monografi | 61 |
| Lampiran | 1337 |
| Pereaksi, Indikator dan Larutan | 1675 |
| Daftar Tabel | 1763 |
| Tabel Alkoholmetrik | 1765 |
| Tabel Bobot Molekul | 1769 |
| Tabel Kesetaraan Termometrik | 1784 |
| Tabel Larutan Isotonik | 1787 |
| Indeks | I.1 |



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 006/MENKES/SK/I/2014

TENTANG

PANITIA PENYUSUN FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang** :
- a. bahwa sebagai pelaksanaan dari Pasal 105 ayat (1) Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan, perlu ditetapkan Farmakope Indonesia;
 - b. bahwa Farmakope Indonesia Edisi IV Tahun 1995, yang telah dilengkapi dengan Suplemen I, Suplemen II, dan Suplemen III perlu disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kefarmasian;
 - c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Panitia Penyusun Farmakope Indonesia Edisi V.
- Mengingat** :
1. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3671);
 2. Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5062);
 3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);

4. Peraturan ...



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

4. Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaga Negara Republik Indonesia Tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3781);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1144/Menkes/Per/VIII/2010 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 585) Sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 35 Tahun 2013 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 741);

MEMUTUSKAN :

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

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

KEDUA : Panitia sebagaimana dimaksud dalam Diktum Kesatu bertugas:

1. memberikan arah penyusunan Farmakope Indonesia Edisi V;
2. membahas dan menetapkan seluruh naskah yang akan dimuat dalam Farmakope Indonesia Edisi V;
3. memberikan rekomendasi kepada Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan atas hasil pembahasan seluruh naskah Farmakope Indonesia Edisi V.

KETIGA : Dalam melaksanakan tugasnya Panitia bertanggung jawab kepada Menteri Kesehatan melalui Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.

KEEMPAT ...



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

- KEEMPAT : Pembiayaan yang timbul sebagai pelaksanaan tugas Panitia dibebankan pada Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran (DIPA) Direktorat Bina Produksi dan Distribusi Kefarmasian Tahun Anggaran 2013.
- KELIMA : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal diterapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 13 Januari 2014

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

AFISIAH MBOI



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 006/MENKES/SK/I/2014
TENTANG PANITIA PENYUSUN
FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

PANITIA PENYUSUN FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

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

I. Seksi-Seksi

a. Tata Nama, Farmasi Umum dan Perundang-undangan

Ketua : Dra. A. Retno Tyas Utami, Apt., M.Epid
Anggota : 1. Dra. Kustantinah, Apt., M.App.Sc
2. Drs. Richard Pandjaitan, Apt., SKM.
3. Drs. T. Bahdar J. Hamid, Apt., M.Pharm.
4. Drs. Purwadi, Apt., MM., ME.
5. Dra. Endang Woro T, Apt., MSc.
6. Dra. Augustine Zaini, Apt., M.Si.
7. Budi Djanu Purwanto, SH., MH.
8. Dra. Moriana Hutabarat, Apt., M.Si.
9. Dra. Hotma Limbong, Apt.
10. Dra. Hesti Kusuma, Apt.
11. Dra. Loise Riani Sirait, Apt., M.Si.
12. Aan Risma Uli Nainggolan, S.Si., Apt., M.Si.
13. Sri Haryanti, S.Si., Apt.
14. Daryani, S.Si., M.Sc.

b. Biologi/Mikrobiologi ...



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

b. Biologi/Mikrobiologi

Ketua : Prof. Dr. Wahyono, SU., Apt.

- Anggota :
1. Prof. Dr. Ernawati Sinaga, Apt.
 2. Dr. Isnaeni, Apt., MS.
 3. Dr. Debbie S. Retnoningrum, Apt.
 4. Drs. Wusmin Tambunan, Apt., M.Si.
 5. Dra. Kusmiaty, Apt., M.Pharm.
 6. Dra. Sumaria Sudian, Apt.
 7. Dra. Dwi Retno, M.Si.
 8. Dra. Muhti Okayani, Apt., M.Epid.
 9. Dina Sintia Pamela, Apt., M.Farm.
 10. Dra. Sutanti Namtini, PhD.
 11. Dra. Ika Prawahyu, M.Biomed.
 12. Dra. Herlina Budi, Apt., M.Si.
 13. Henny Setiawati, S.Si., Apt.
 14. Yulia Karyani Dewi, S.Si.

c. Farmasetika/Teknologi Farmasi

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

- Anggota :
1. Prof. Dr. Yudi Padmadisastra, MSc., Apt.
 2. Dr. Hasan Rechmat, Apt.
 3. Dr. Marline Abdassah, Apt.
 4. Dra. Nur Ratih Purnama, Apt., MSi.
 5. Dra. Esti Hendradi, Apt., PhD.
 6. Dra. Basuki Hadi, Apt., MM.
 7. Dra. Anny Sulistyowati, Apt.
 8. Dra. Rahmaniar Ulfah, Apt., M.Si.
 9. Ikka Tjahyaningrum, S.Si., Apt.
 10. Nurul Hidayah H, Apt., M.Si.
 11. Yudit Liske Kadang, S.Farm., Apt.
 12. Attin Rachmawati, S.Si.
 13. Lusitawati, S.Si., Apt.
 14. Dra. Berlian Hatulusan Hutagalung

d. Farmakokinetik/Biofarmasi ...



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

d. Farmakokinetik/Biofarmasi

- Ketua : Prof. Dr. Yeyet Cahyati Sumirtapura
Anggota : 1. Prof. dr. Yahdiana harahap, Apt., MS.
2. Prof. Dr. Lukman Hakim, MSc., Apt.
3. Drs. Didik Hasmono, Apt., MS.
4. Drs. Ketut Kartawijaya, Apt.
5. Dr. Iskandarsyah, MS, Apt.
6. Dra. Hermine Tetrasari, Apt., M.Si.
7. Dra. Ati Setiawati, Apt., M.Si.
8. Drs. Siam Subagyo, M.Si.
9. Dra. Mirawati Siregar, Apt.
10. Dra. Neviyenti, Apt.
11. Dra. T. Rosalin, Apt.
12. Dra. Rita Aritonang, Apt.
13. Diah Lestari, S.Si.
14. Anggrida Saragih, S.Si., Apt.
15. Sofiana Sari, S.Farm., Apt.

e. Kimia Analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding

- Ketua : Prof. Dr. Slamet Ibrahim, DEA.
Anggota : 1. Prof. Dr. M. Yuwono
2. Prof. Dr. Sugeng Riyanto, Apt, MS.
3. Drs. JA. Kawira, Apt.
4. Dr. Harmita, Apt.
5. Prof. Dr. Sudiby Martono, MS.
6. Drs. Syamsudin, Apt., M.Si.
7. Drs. Janahar Murad, Apt.
8. Drs. Syahrial Tahir, Apt.
9. Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt.
10. Dra. Nani Sukasediati, Apt., M.Sc.
11. Dra. Anggraini Armyn, Apt., MM.
12. Dita Noviati, Apt., MM.
13. Dra. Dini Prapti Karyani, Apt., M.Si.
14. Dra. Hariati Wiratningrum, Apt., M.Si.
15. Nenden Solihatul Zannah, S.Si., Apt.
16. Lilik Budiarti, S.Si., Apt.



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

II. Dewan Redaksi

- Ketua : Dra. Engko Sosialine, Apt., M.Biomed.
Wakil Ketua : 1. Dra. Augustine Zaini, Apt., M.Si.
2. Drs. Purwadi, Apt., MM., ME.
Sekretaris : 1. Dra. R. Dettie Yuliati, Apt., M.Si.
2. Dra. Nadirah Rahim, Apt., M.Kes.
Anggota : 1. Drs. Richard Pandjaitan, Apt., SKM.
2. Drs. Janahar Murad, Apt.
3. Drs. Syahrial Tahir, Apt., MM.
4. Drs. Nani Sukasediati, Apt., M.Si.
5. Drs. Wusmin Tambunan, M.Si.
6. Drs. Siam Subagyo, M.Si.
7. Dra. Tuning Nina Diyanti, Apt.

III. Sekretariat

- Ketua : Dra. Nadirah Rahim, Apt., M.Kes.
Wakil Ketua : 1. Dra. Nur Ratih Purnama, Apt., M.Si.
2. Dra. Muhti Okayani, Apt., M. Epid.
Anggota : 1. Dina Sintia Pamela, Apt., M.Farm.
2. Ikka Tjahyaningrum, S.Si., Apt.
3. Isnaeni Diniarti, S.Farm., Apt.
4. Helfi Yanti Alit Rahayu, S.Si., Apt.
5. Ari Ariefah H., S.Farm., Apt.
6. Nofiyanti
7. Damaris Parrangan
8. Ika Mahmudah, S.Si., Apt.
9. Mutiara Djayanis Tia, S.Farm., Apt.



KEPUTUSAN
KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.04.1.32.10.12.0008
TENTANG
PEMBENTUKAN TIM PELAKSANA
PENYUSUNAN FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

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

4. Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3781);
5. Keputusan Presiden Nomor 103 Tahun 2001 tentang Tugas, Fungsi, Kewenangan, Susunan Organisasi, dan Tata Kerja Lembaga Pemerintah Non Kementerian sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 64 Tahun 2005;
6. Keputusan Presiden Nomor 110 Tahun 2001 tentang Unit Organisasi dan Tugas Eselon I Lembaga Pemerintah Non Kementerian sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 52 Tahun 2005;
7. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 02001/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagaimana telah diubah dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.21.4231 Tahun 2004;

MEMUTUSKAN

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

- Ketiga** : Tim Pelaksana bertanggung jawab kepada Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan dan melaporkan hasil pelaksanaan tugasnya kepada Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan melalui Deputi Bidang Pengawasan Produk Terapeutik dan NAPZA.
- Keempat** : Segala biaya yang timbul dalam pelaksanaan tugas Tim Pelaksana dibebankan pada DIPA Direktorat Standardisasi Produk Terapeutik dan PKRT Badan Pengawas Obat dan Makanan Tahun Anggaran 2012.
- Kelima** : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 2 Januari 2012



KEPALA
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

Dr. Lucky S. Slamet, M.Sc
NIP. 19530612 198003 2 001

LAMPIRAN
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN
MAKANAN
NOMOR HK.04.1.32.10.12.0008
TENTANG
PEMBENTUKAN TIM PELAKSANA PENYUSUNAN
FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

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

- Ketua : Dra. Augustine Zaini, Apt., M.Si.
Wakil ketua : Drs. Syamsudin, Apt., M.Si.
Sekretaris : Dra. Muhti Okayani, Apt., M.Epid.
Anggota :
1. Dra. Anny Sulistyowati, Apt.
 2. Dra. Ati Setiawati, Apt., M.Si.
 3. Dra. Hermine Tetrasari, Apt., M.Si.
 4. Dra. Kusmiaty, Apt., M.Pharm.
 5. Dra. Dwi Retno, M.Si.
 6. Dra. Rahmaniar Ulfah, Apt., M.Si.
 7. Dra. Nurul Hidayah H, Apt., M.Si.
 8. Dra. Hasti Kusuma, Apt.
 9. Dra. Loise Riani, Apt., M.Si.
 10. Dra. Hotma Limbong, Apt.
 11. Dra. Ika Prawahyu, M.Biomed.
 12. Dra. Herlina Budi, Apt., M.Si.
 13. Dra. Hariati Wiratningrum, Apt., M.Si.
 14. Dra. Mirawati Siregar, Apt., M.Si.
 15. Dra. Dini Prapti Karyati, Apt., M.Si.
 16. Dra. T. Rosalin, Apt.
 17. Dra. Rita Aritonang, Apt.
 18. Dra. Sutanti Siti Namtini, PhD.
 19. Dra. Neviyenti, Apt.
 20. Aan Risma Uli Nainggolan, S.Si., Apt., M.Si.
 21. Nenden Solihatul Zannah, S.Si., Apt.
 22. Lilik Budiarti, S.Si., Apt.
 23. Diah Lestari, S.Si.
 24. Yudit Liske Kadang, S.Farm., Apt.
 25. Henny Setiawati, S.Si., Apt.
 26. Yulia Karyani Dewi, S.Si.

27. Attin Rachmawati, S.Si.
28. Sri Hayanti, S.Si., Apt.
29. Lusitawati, S.Si., M.Si.
30. Daryani, S.Si., M.Sc.
31. Anggrida Saragih, S.Si., Apt.
32. Dra. Berlian Hatulusan Hutagalung
33. Sofiana Sari, S.Farm., Apt.

KEPALA



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

~~Dra. Lucky S. Slamet, M.Sc~~
NIP. 19530612 198003 2 001



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 108/MENKES/SK/IV/2014

TENTANG

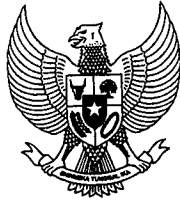
PEMBERLAKUAN FARMAKOPE INDONESIA EDISI V

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa Farmakope Indonesia Edisi IV sebagaimana ditetapkan dengan Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1262/Menkes/SK/XII/95 yang dilengkapi dengan Pemberlakuan Suplemen I, Suplemen II, dan Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi IV, sudah tidak sesuai lagi dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kefarmasian;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a. dan untuk melaksanakan Pasal 105 ayat (1) Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pembentukan Panitia Penyusun Farmakope Indonesia Edisi V;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika (Lembaran Negara Republik Negara Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3671);
2. Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5062);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);

4. Peraturan ...



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

- 2 -

4. Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3781);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1144/Menkes/Per/VIII/2010 Tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 585) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 35 Tahun 2013 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 741);

MEMUTUSKAN ;

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

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Farmakope Indonesia Edisi V sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari keputusan Menteri ini.

KEDUA : Pada saat Keputusan Menteri ini mulai berlaku:

1. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1262/Menkes/SK/XII/95 tentang Pemberlakuan Farmakope Indonesia Edisi IV;
2. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.03.01/Menkes/150/I/2010 tentang Pemberlakuan Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV;
3. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2012/Menkes/SK/XII/2010 tentang Pemberlakuan Suplemen Kedua (II) Farmakope Indonesia Edisi IV; dan

4. Keputusan ...



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

- 3 -

- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 006/Menkes/SK/I/2012 tentang Pemberlakuan Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi IV;

dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

KETIGA : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 07 April 2014

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

NINGSIH MBOI



LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK
INDONESIA NOMOR 108/MENKES/SK/IV/2014
TENTANG PEMBERLAKUAN FARMAKOPE
INDONESIA EDISI V

SEJARAH FARMAKOPE INDONESIA

Farmakope Indonesia jilid I Edisi I merupakan farmakope nasional yang diterbitkan untuk pertama kalinya pada tahun 1962 dan diberlakukan oleh Menteri Kesehatan RI pada tanggal 20 Mei 1962 tepat pada hari Kebangkitan Nasional, berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.652/Kab/4 dan merupakan pelaksanaan Undang-Undang No.9 tahun 1960 tentang Pokok-Pokok Kesehatan, yaitu undang-undang yang menjadi pedoman dan landasan bagi semua kegiatan dalam usaha pembinaan dan pemeliharaan serta peningkatan kualitas di bidang kesehatan. Sejarah penyusunan Farmakope Indonesia tersebut telah dimulai sebelum berlakunya Undang-Undang Pokok Kesehatan, diawali dengan Keputusan Kongres Ikatan Apotheker Indonesia pada tahun 1958, yang mengusulkan kepada Pemerintah untuk membentuk suatu panitia penyusun. Pada tahun 1959 dibentuklah Panitia Farmakope Indonesia dengan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.115772/U.P. tanggal 4 Juni 1959, kemudian diubah dan ditambah anggotanya, terakhir dengan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.3/Pd/61 tanggal 3 Nopember 1961, dengan susunan sebagai berikut: *Ketua*: Prof. Soetarman; *Wakil Ketua*: Drs. E. Looho, *Wakil Ketua I*: Drs. Sunarto Prawirosujanto; *Sekretaris I*: Drs. Poernomosinggih; *Sekretaris II*: Drs. Marisi P Sihombing.

Seksi-seksi:

1. Seksi Tatanama dan Istilah *Ketua*: Dr.Med. A. Ramali; *Anggota*: Drs. Poernomosinggih dan Drs. Marisi P. Sihombing.
2. Seksi Farmakologi dan Klinis *Ketua*: Prof. Dr. A.J. Darman; *Anggota*: Prof. Dr. M.A. Hanafiah S.M., Dr. Med. A. Ramali, Drs. Tan Tjoen Gwan dan Drs. Kwee Tin Boh.
3. Seksi Farmakognosi *Ketua*: Drs. Soetarto Mangunkawotjo; *Anggota*: Dr. Tan Tik Poen dan Drs. Raslim Rasjid.
4. Seksi Biologi *Ketua*: Prof. Soetarman; *Anggota*: Dra. Sri Sugati Syamsuhidajat dan Drs. Soendoro Kartosoehardjo.
5. Seksi Kimia Umum, Analisa dan Tetapan *Ketua*: Prof. Dr. Poey Seng Bouw; *Anggota*: Drs. Kosasih Satyadarma dan Drs. Kho Han Yao.
6. Seksi Farmasi *Ketua*: Prof. Dr. H.T. Liem; *Anggota*: Drs. Sunarto Prawirosujanto, Drs. R. Hartono, Drs. E. Looho, Dr. Nanizar Zaman Joenoes, Pharm.D.
7. Seksi Kedokteran Gigi *Ketua*: Drs. Nazir Alwi; *Anggota*: Drs. Soedarmadi dan Drs. Oei Hong Kian.
8. Seksi Veteriner *Ketua*: Dr. I. Titus; *Anggota*: Prof. Dr. D.A Tisnaamidjaja dan Dr. Asoengpranoto.

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

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

Dalam Farmakope Indonesia jilid kedua ini, telah diadakan perubahan Panitia dengan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.25943/Kab/139 tanggal 3 Mei 1962, dengan susunan sebagai berikut : *Ketua* : Drs. Sunarto Prawirosujanto; *Wakil Ketua I* : Drs. E. Looho; *Wakil Ketua II*: Drs. R.Hartono Wignjodisastro; *Sekretaris I* : Drs. Poernomosinggih; *Sekretaris II*: Drs.Marisi P. Sihombing.

Seksi-seksi:

1. Seksi Tatanama dan Istilah *Ketua*: Dr.Med. A. Ramali; *Anggota*: Drs. Poernomosinggih dan Drs. Marisi P. Sihombing.
2. Seksi Farmakologi dan Klinis *Ketua*: Prof. Dr. A.J. Darman; *Anggota*: Dr. Med. A. Ramali, Drs.Kwee Tin Boh dan Drs.Oei Hong Kian.
3. Seksi Farmakognosi *Ketua*: Drs. Soetarto Mangunkawotio; *Anggota*: Dra. Sri Sugati Sjamsuhidajat.
4. Seksi Kimia Umum, Analisa dan Tetapan *Ketua*: Prof. Dr. Poey Seng Bouw; *Anggota*: Drs. Kosasih Satyadarma, Drs.Raslim Rasjid.
5. Seksi Farmasi *Ketua*: Prof. Dr. H.T. Liem; *Anggota*: Drs. R. Hartono Wignjodisastro, Drs. E. Looho dan Drs. Sirad Atmodjo.
6. Seksi Biologi *Ketua*: Prof. Dr. I. Titus; *Anggota*: Prof. Dr. D. A.Tisnaamidjaja.

Selain Panitia telah dibentuk pula Dewan Redaksi dengan Surat Keputusan Direktur Lembaga Farmasi Nasional Departemen Kesehatan RI No.413/LFN/64 dengan susunan sebagai berikut: *Ketua*: Drs. Martono Winotopradjoko; *Anggota*: Drs. Soebandono, Dr. Marisi P. Sihombing, Drs. M. Soemitro, Drs. R. Bambang

Soetrisno, Drs. Zainal Arifin, Drs. Hamdi Mahmud, Drs. Lie Kian Kie, Drs. Tan Liang Gie, Drs. Tjoe Kian Kie, Dra. Aminah Abdulsalam, Dra. Jo Tjoan Swan Nio dan Soedarsono B.Sc.

Untuk menyesuaikan dengan perkembangan dengan ilmu pengetahuan dan agar penerapan Farmakope Indonesia dapat diperluas, maka dilakukan revisi Farmakope Indonesia Edisi I oleh Panitia dengan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.72/Kab/B/VII/70 tanggal 21 Februari 1970. Adapun susunan Panitia Farmakope Indonesia Edisi II adalah sebagai berikut: *Ketua*: Drs. Sunarto Prawirosujanto; *Wakil Ketua I*: Drs. E. Loohe; *Wakil Ketua II*: Drs. Heman; *Sekretaris I*: Drs. R. Bambang Soetrisno; *Sekretaris II*: Drs. M. Bambang Lesmono.

Seksi-seksi:

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

2. Farmakologi dan Klinis *Ketua*: Prof. Dr. Djoewari; *Anggota*: DR. dr. Jap Tjiang Beng, Drs. Zainal Arifin, Dr. B. Setiawan.

3. Farmakognosi *Ketua*: DR. Midian Sirait; *Anggota*: Drs. R. Bambang Soetrisno, Drs. Sutarjadi, Drs. R. M. Taroen, Drs. R. Sidik.

4. Kimia Umum, Analisa dan Tetapan *Ketua*: Prof. DR. Sasongko Adisewojo; *Anggota*: Drs. M. Soemitro, Drs. Kosasih Satyadarma MSc., Drs. Sardjoko, Drs. Abdulkadir, Drs. M. Bambang Lesmono, Dra. Nazly Helmi.

5. Farmasi *Ketua*: Drs. Munazir; *Anggota*: Drs. Sirad Atmodjo, Drs. Charles Siregar MSc., Dra. Aminah Abdulsalam, Drs. Moh. Anief, Drs. Sukartono, Dr. Nanizar Zaman Joenoes, Pharm.D, Dra. J. R. Wattimena MSc.

6. Biologi *Ketua*: Prof. Dr. Soetarman; *Anggota*: Dr. Slamet Djais, Drs. M.S. Nasution, Drs. Koesdarminto, Drs. P.S.M. Simatupang, Drs. Santosoatmodjo.

7. Posologi *Ketua*: Prof. Dr. Sudjono D. Poesponegoro; *Anggota*: Agusnama Garnama, Drs. Kirana Rahardja.

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

Ekstra Farmakope Indonesia sebagai pelengkap Farmakope Indonesia Edisi II diterbitkan pada tahun 1974 dan diberlakukan pada tanggal 1 Agustus 1974, berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI

No.5/I/Kab/B.VII/74, tertanggal 1 Juni 1974 untuk memenuhi kebutuhan akan standar yang berisi persyaratan mutu obat yang mencakup zat, bahan obat dan sediaan farmasi yang tidak tercantum dalam Farmakope Indonesia Edisi II. Berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.8/Kab/B.VII/72, tertanggal 8 Januari 1972 dibentuk susunan Panitia Ekstra Farmakope Indonesia dengan susunan sebagai berikut: *Ketua*: Drs. Sunarto Prawirosujanto; *Wakil Ketua I*: Drs. E. Loohe; *Wakil Ketua II*: Drs. Heman; *Sekretaris I*: Drs. R. Bambang Soetrisno; *Sekretaris II*: Drs. M. Bambang Lesmono.

Seksi-seksi:

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

2. Farmakologi dan Klinis *Ketua*: Prof. Dr. Djoewari; *Anggota*: DR. dr. Jap Tjiang Beng, Drs. Zainal Arifin, Dr. B. Setiawan.

3. Farmakognosi *Ketua*: DR. Midian Sirait; *Anggota*: Drs. R. Bambang Soetrisno, Drs. Sutarjadi, Drs. R. M. Taroen, Drs. R. Sidik, Suryati BSc.

4. Kimia Umum, Analisa, dan Tetapan *Ketua*: Prof. DR. Sasongko Adisewojo; *Anggota*: Drs. M. Soemitro, Drs. Kosasih Satyadarma MSc., Drs. Sardjoko, Drs. Abdulkadir, Drs. M. Bambang Lesmono, Dra. Nazly Helmi, Dra. Sugati Syamsuhidayat, Dra. Sjamsimar, Dra. Tjuk Sudiarti, Drs. Farouq.

5. Farmasi *Ketua*: Drs. Munazir; *Anggota*: Drs. Sirad Atmodjo, Drs. Charles Siregar MSc., Dra. Aminah Abdulsalam, Drs. Moh. Anief, Drs. Sukartono, Dr. Nanizar Zaman Joenoes, Pharm.D, Dra. J. F. Wattimena MSc, Drs. Sjahrir.

6. Biologi *Ketua*: Prof. Dr. Soetarman; *Anggota*: DR. Slamet Djais, Drs. M.S. Nasution, Drs. Koesdarminto, Drs. P.S.M. Simatupang, Drs. Santosoatmodjo, Drs. Dzulkaernain Benny.

7. Posologi *Ketua*: Drs. Kirana Rahardja; *Anggota*: Agusnama Garmana.

Disamping itu, untuk melaksanakan pekerjaan harian, Panitia Ekstra Farmakope Indonesia, telah dibentuk Pelaksana Harian dengan Surat Keputusan Ketua Panitia Ekstra Farmakope Indonesia tanggal 24 Januari 1972, No.01/SK/E/II/7. Adapun susunan Pelaksana Harian adalah sebagai berikut: *Ketua*: Drs. Heman; *Sekretaris I*: Drs. Respati Bambang Soetrisno; *Sekretaris II*: Drs. M. Bambang Lesmono; *Anggota*: Drs. Zainal Arifin, Drs. M. Soemitro, Dra. Sugati Syamsuhidayat, Dra. Sjamsimar, Dra. Tjuk Sudiarti, Drs. Farouq, Dra. Aminah Abdulsalam, Drs. Sjahrir, Drs. P.S.M. Simatupang, Drs. Santosoatmodjo, Surjati BSc., Drs. Dzulkaernain Benny.

Berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.1858/II/SK/78, tanggal 21 September 1978 dibentuk Panitia Farmakope Indonesia untuk menyusun Farmakope Indonesia Edisi III sebagai revisi Farmakope Indonesia Edisi II dan diberlakukan oleh Menteri Kesehatan RI, berdasarkan Surat Keputusan No. 395/Menkes/SK/X/79, tertanggal 9 Oktober 1979. Adapun susunan Panitia Farmakope Indonesia Edisi III adalah sebagai berikut: *Ketua*: DR. Midian Sirait; *Wakil*

Ketua I: Drs. E. Looho; *Wakil Ketua II:* Drs. Djasman; *Sekretaris I:* Drs. M. Bambang Lesmono; *Sekretaris II:* Drs. A. Fadilla Rivai.

Seksi-seksi:

1. Tatanama dan Istilah *Ketua:* Drs. Marisi P. Sihombing; *Anggota:* Drs. Heman; Drs. Martono Winotopradjoko.
2. Farmakologi dan Klinis *Ketua:* Dr. B. Setiawan; *Anggota:* DR. dr. Yap Tjiang Beng, Drs. Sjarifuddin Djalil, Dr. Nanizar Zaman Joenoes, Pharm.D.
3. Farmakognosi *Ketua:* Drs. Sunarto Prawirosujanto; *Anggota:* Drs. R. Bambang Soetrisno, Dra. Titi Wirahardja, Drs. R.M. Taroeno, Drs. Indiarto.
4. Kimia Umum Analisa dan Tetapan *Ketua:* Prof. DR. Sasongko Adisewojo; *Anggota:* Dra. Sugati Syamsuhidajat, Drs. M. Soemitro, Drs. Iswandi, Drs. Kosasih Padmawinata, Drs. Sardjoko, Drs. Nazly Helmy, Drs. Farouq.
5. Farmasi *Ketua:* Drs. Munazir Sadjad; *Anggota:* Drs. Sirad Atmodjo, Drs. Arifin I. Hidayat, DR. Fauzi Syuib, Drs. Charles Siregar, MSc; DR. Emilia Devi Logawa, Dra. Sofina I. Nasution.
6. Biologi *Ketua:* Prof. Dr. Soetarman; *Anggota:* DR. Slamet Djais, Drs. M.S. Nasution, Drs. P.S.M. Simatupang, Drs. B. Dzulkarnain, Drs. Rivai Muhibat.
7. Posologi *Ketua:* Drs. Kirana Rahardja; *Anggota:* Drs. Soepardi, Drs. Hamdi Mahmud.

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

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

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

Umum: Drs. Slamet Soesilo; *Ketua Pelaksanan:* Prof. DR. Charles J. P. Siregar, MSc.; *Wakil Ketua Pelaksana:* Dra. Andajaningsih, MSc; *Sekretaris:* Drs. Richard Panjaitan, SKM.

Seksi-seksi:

1. Tatanama, Farmasi Umum dan Perundang-undangan *Ketua:* Drs. Soemitro; *Anggota:* Drs. Wisnu Katim, Drs. Richard Panjaitan, SKM, Drs. Ading Suryana, Drs. H. Nawawi, SKM, Drs. A. Hadyana Pudjaatmaka, Ph.D., DR. Virginia.
 2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua:* Prof. DR. Slamet Djais; *Anggota:* DR. Sudana, Drs. P.S.M. Simatupang, DR. Elin Yulinah, Dra. Lamria Siregar, Drs. Wusmin Tambunan, DR. Iwan Soemara.
 3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua:* Prof. DR. Charles J.P. Siregar, MSc; *Anggota:* Prof. DR. Goeswin Agoes, Prof. Drs. Moh. Anif, DR. Uluan Sitorus, DR. Uu Mar'u.
 4. Farmakokinetika/Biofarmasi *Ketua:* Prof. DR. Fauzi Syuib; *Anggota:* Prof. DR. A. Aziz Hubeis, DR. Yeyet Cahyati S, Drs. Lukman Hakim, M.Sc, Ph.D., Dra. Arini Setiawati, Ph.D., Dra. Sri Suryawati, MS, Dra. Syamsiah, Drs. Ibrahim Koatma.
 5. Farmakologi/Posologi/Toksikologi *Ketua:* Prof. DR. J.R. Wattimena, M.Sc; *Anggota:* Prof. Ma'arifin Husin, Dra. Andajaningsih, MSc, DR. Sarjono O Santoso, Dr. Budiono Santoso, Ph.D, Dra. Maria Setioseputro, Dra. Sri Endreswari, Drh. Thamrin P.
 6. Farmakognosi/Fitokimia *Ketua:* Prof. DR. Sutaryadi; *Anggota:* Prof. DR. Kosasih Padmawinata, Prof. DR. Iwang Soediro, Drs. Sudjaswadi Wiryowidagdo, Drs. Djoko Hargono, DR. Suwijiyo Pramono.
 7. Imunologi/Serologi *Ketua:* DR. Kusdarminto; *Anggota:* Drs. Darodjatun, Dr. Sutaryo, Prof. DR. Karmen Baratawidjaja, Ir. Pudjoprajitno, Dra. Mulyati Prijanto, Dr. Lina Herlina Soemara, Dra. Peggy Sunotoredjo, Dra. Sri. Kusmartini.
 8. Klinis *Ketua:* Prof. DR. Karyadi; *Anggota:* Prof. DR. Suyono Hadi, Prof. Dr. Widjoseno Gardjito, Dr. Armen Muchtar, Dr. Hanafi B. Trisnohadi.
 9. Kimia Analisis/Kimia Farmasi/Bahan Perbandingan *Ketua:* Prof. DR. Sasongko Adisewojo; *Anggota:* Prof. DR. Kosasih Satyadarma, Prof. DR. Soekeni Soedigdo, Prof. Drs. Sarjoko, Prof. DR. Raslim Rasjid, Dra. Sri Sugati Sjamsuhidajat, DR. Sriwoelan Soebito, DR. Makin Ibnu Hajar, DR. Daniel Santoso, Drs. Kawira, Drs. Swasono R. Tamat, MSc., PhD, DR. Emilia Devi Logawa, Drs. Syahril Tahir, Dra. Wayan Rediatning Suparna, MSc.
- Selanjutnya dibentuk kembali Panitia Farmakope Indonesia berdasarkan SK Men.Kes RI No. 695/Men.Kes/SK/VIII/1992 untuk melanjutkan penyusunan Farmakope Indonesia Edisi IV yang susunannya sebagai berikut: *Ketua:* Drs. Slamet Soesilo; *Ketua Pelaksana:* Dra. Andajaningsih, MSc; *Wakil Ketua Pelaksana:* Drs. Richard Panjaitan, SKM; *Sekretaris:* 1. Drs. Tjartim Hasan, 2. Dra. Lucky S. Slamet, M.Sc.

Seksi-seksi:

1. Tatanama, Farmasi Umum dan Perundang-undangan
Ketua: Drs. Soemitro; *Anggota:* Drs. Ading Suryana, Drs. Richard Panjaitan, SKM, Dra. Sri Sugati Sjamsuhidajat, Drs. A. Hadyana Pudjaatmaka, Ph.D., Dra. Siti Nurhayati, Drs. Janahar Murad.

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

3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua:* Prof. DR. Charles J.P. Siregar, MSc; *Anggota:* Prof. DR. Goeswin Agoes, Prof. Drs. Moh. Anif, Drs. Munazir, Drs. Tjetje, DR. Uluan Sitorus, DR. Uu Mar'u, Dra. Maria Setioseputro, Drs. Syarif Bastaman, Drs. Soekismo.

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

5. Farmakologi/Posologi/Toksikologi *Ketua:* Prof. DR. J.R. Wattimena, M.Sc; *Anggota:* Dra. Andjaningsih, MSc, Prof. Dr. Karyadi, Prof. DR. Suyono Hadi, Prof. Dr. Widjoseno Gardjito, Dr. Budiono Santoso, Ph.D, DR. Sarjono O Santoso, Dra. Maria Setioseputro, Dra. Sri Endreswari, Drh. Thamrin P, Dr. Armen Muchtar, Dr. Hanafi B. Trisnohadi, Dra. Azizi Nuraini.

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

7. Imunologi/Serologi *Ketua:* DR. Kusdarminto; *Anggota:* Prof. DR. Karnen Baratawidjaja, Drs. Darodjatun, DR. Sutaryo, Dra. Sri Endeswari, Dra. Mulyati Prijanto, Dra. Peggy Sunotoredjo.

8. Kimia Analisis/Kimia Farmasi/Bahan Perbandingan
Ketua: Prof. DR. Kosasih Satyadarma; *Anggota:* Prof. DR. Soekeni Soedigdo, Prof. Drs. Sarjoko, Prof. DR. Raslim Rasjid, DR. Sriwoelan Soebito, DR. Makin Ibnu Hajar, DR. Kurnia Firman, M.Sc, DR. Daniel Santoso, Drs. Swasono R. Tamat, MSc., PhD, Drs. Kawira, DR. Emelia Devi Logawa, Drs. Syahrial Tahir, Dra. Wayan Rediatning Suparna, MSc.

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

Sesuai dengan amanat Undang-Undang No 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan Pasal 105 "Sediaan Farmasi yang berupa obat dan bahan baku obat harus memenuhi syarat Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya", Farmakope memegang peranan penting dalam jaminan

mutu obat pada saat proses produksi dan saat sudah menjadi sediaan obat jadi serta menjadi acuan utama untuk pengawasan mutu obat beredar, dalam upaya perlindungan kesehatan masyarakat dari risiko obat yang tidak memenuhi syarat, palsu, substandar dan ilegal. Oleh sebab itu, dalam rangka *up date* Farmakope Indonesia Edisi IV sesuai perkembangan ilmu pengetahuan, maka disusun Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV yang diberlakukan pada tanggal 27 Januari 2010 oleh Menteri Kesehatan melalui Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor HK.03.01/MENKES/150/I/2010. Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV memuat 105 monografi baru, 85 monografi dengan perubahan, 2 lampiran baru dan 12 lampiran dengan perubahan. Adapun susunan Panitia Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV sesuai Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 712/MENKES/SK/IX/2009 tanggal 1 September 2009 adalah sebagai berikut : *Pelindung:* Menteri Kesehatan Republik Indonesia, *Ketua 1:* Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, *Ketua 2:* Deputi Bidang Pengawasan Produk Terapeutik dan NAPZA, *Wakil Ketua:* Sekretaris Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, *Sekretaris 1:* Direktur Bina Penggunaan Obat Rasional, *Sekretaris 2:* Direktur Standardisasi Produk Terapeutik dan PKRT, Badan POM.

Seksi-seksi:

1. Tata nama, farmasi, umum dan perundang-undangan
Ketua: Dra. Lucky S.Slamet, MSc; *Anggota:* Dra. Reri Indriani, Apt; Drs. T. Bahdar Johan Hamid, Apt, M.Pharm; Dra. Siti Aisyah, M.Si; Prof. DR. Ernawati Sinaga; Drs. Udjiyanto, Apt; Drs. Janahar Murad, Apt; Dra. Nani Sukasediati, Apt, MSi; Dra. Ema Viaza, Apt.

2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua:* Prof. DR. Sudana Atmawidjaja; *Anggota:* DR. Isnaeni, MS; DR. Marlia Singgih; Drs. Wusmin Tambunan, MSi; Dra. Sumaria Sudan, Apt; dr. Zorni Fadia; Erie Gusnellyanti, S.Si, Apt;

3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua:* DR. Yudi Padmadisastra, MSc; *Anggota:* DR. Hasan Rachmat, M; Drs. Richard Panjaitan, Apt, SKM; Dra. Augustine Zaini, MSi; Dra. Rahmaniar Ulfah, MSi; Dra. Ani Sulistyowati, Apt; Drs. Purwadi, Apt, MKes; Dra. Dettie Yulia, Apt, MSi.

4. Farmakokinetik/Biofarmasi *Ketua:* Prof. DR. Yeyet Cahyati Sumirtapura; *Anggota:* Prof. DR. Lukman Hakim, MSc; Drs. Didik Hasmono, MS; dr. Abdullah Akhmad, MARS; Dra. Hermi Tetrasari, MSi; Dita Novianti, S.Si, Apt, MM; Rohayati Rahafat, S.Si, Apt.

5. Kimia analisis/Kimia Farmasi/Bahan Perbandingan
Ketua: Prof. DR. Slamet Ibrahim DEA; *Anggota:* DR. M. Yuwono; DR. Made Harmita, Apt; Drs. Siam Subagyo, MSi; Drs. Ketut Kartawijaya, Apt; Drs. Syahrial Tahir, Apt; Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt; Drs. JA. Kawira, Apt.

Susunan Dewan Redaksi Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV terdiri dari: *Ketua:* Drs. T. Bahdar J. Hamid, Apt, M.Pharm; *Wakil Ketua:* Dra. Nasirah Bahaudin, Apt, MM dan Dra. Reri Indriani, MSi; *Sekretaris:* Dra. Siti Aisyah, MSi; Dra. Augustine

Zaini, MSi; dr. Abdullah Akhmad, MARS; *Anggota*: Prof. Dr. Budi Sampurna, SH; Drs. Purwadi, Apt, MKes; Dra. Nani Sukasediati, Apt, MSi; *Sekretariat*: Drs. Rahbudi Helmi, Apt, MKes; Tyaswening, SH, MM; Arsil Rusli, SH, MH; Drs. Riza Sul-toni, Apt, MM; dr. Zorni Fadia; Dra. Nurma Hidayati, M.Epid; Dra. Tuning Nina, Apt; Dra. Frida Tri Hadiati, Apt; Dra. Sumaria Sudian; Dra. Kusmiaty MPharm; Dra. Herlina Budi, MSi; Dra. Hotma Limbong; Dra. Ati Setiawati, MSi; Dra. Neviyenti, Apt; Dra. Dini Prapti, MSi; Dra. Mirawati Siregar, MSi; Dra. Hariati Wiratningrum, MSi; Dra. Rita Aritonang; Dra. Rosalyn, MSi; Dra. Lucky Hayati, MSi; Dra. Moriana Hutabarat, MSi; Dra. Muhti Okayani, MEpid; Setyo Utami, SSI; Lusitawati, SSI, MSi; Daryani, SSI, Apt.

Dalam penyusunan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi IV, panitia penyusunan Suplemen Kedua (II) Farmakope Indonesia Edisi IV disahkan melalui Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 1390/MENKES/SK/IX/2010 tanggal 21 September 2010 dengan susunan panitia sebagai berikut: *Pelindung*: Menteri Kesehatan, *Pengarah*: Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan; Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan; Deputi Bidang Pengawasan Produk Terapeutik dan NAPZA, *Ketua*: Direktur Bina Penggunaan Obat Rasional, *Sekretaris*: Direktur Standardisasi Produk Terapeutik dan PKRT. Seksi-seksi:

1. Tatanama, farmasi, umum dan perundang-undangan *Ketua*: Dra. Nasirah Bahaudin, Apt, MM; *Anggota*: Drs. Richard Pandjaitan, Apt, SKM; DR. Faiq Bahfen, SH, LLM; Dra. Lucky S. Slamet, MSc, Apt; Drs. Purwadi, Apt, MM, ME; Dra. Reri Indriani, Apt, MSi; Drs. Janahar Murad, Apt; Dra. Anggraini Armyrn, Apt, MM; Budi Djanu Purwanto, SH, MH; Dra. Ema Viaza, Apt.
2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua*: Prof. DR. Wahyono, SU, Apt; *Anggota*: Prof. DR. Ernawati Sinaga, Apt; DR. Isnaeni, Apt, MS; DR. Debbie S. Retroningrum, Apt; Dra. Sumaria Sudian, Apt; Dra. Kusmiaty, Apt, M.Pharm; Dra. Dwi Retno, MSi; Drs. Wusmin Tambunan, M.Si; Drs. Adriansyah; dr. Zorni Fadia; Dra. Dara Amelia, Apt, MM.
3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua*: Prof. DR. Achmad Fudholi, DEA, Apt; *Anggota*: Prof. DR. Yudi Padmadisastra, MSc, Apt; DR. Hasan Rachmat, Apt; DR. Marlin Abdassah, Apt; Dra. Esti Hendradi, Apt, PhD; Dra. Augustine Zaini, Apt, MSi; Dra. Rahmaniar Ulfah, Apt, MSi; Dra. Ani Sulistyowati, Apt; Liza Fetrisiani, S.Si, Apt.
4. Farmakokinetik/Biofarmasi *Ketua*: Prof. DR. Yeyet Cahyati Sumirtapura; *Anggota*: Prof. DR. Lukman Hakim, MSc, Apt; Drs. Didik Hasmono, MS; Dra. Hermi-ni Tetrasari, MSi, Apt; Dra. Ati Setiawati, M.Si, Apt; Dra. Ketut Kartawijaya, Apt; Dra. Engko Sosialine, Apt, M.Biomed; Dra. R. Dettie Yuliaty, Apt, MSi.
5. Kimia analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding *Ketua*: Prof. DR. Slamet Ibrahim DEA; *Anggota*: DR. M. Yuwono; Prof. DR. Sudibyo Martono, MS, Apt; Drs. Siam Subagyo, MSi; Drs. T. Bahdar J. Hamid, Apt, M.Pharm; Drs. JA. Kawira, Apt; DR. Harmita, Apt; Drs.

Janahar Murad; Drs. Syahrial Tahir, Apt; Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt; Dra. Nani Sukasediati, M.Si, Apt.

Selain panitia, telah dibentuk pula Dewan Redaksi Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi IV sesuai Surat Keputusan Dirjen Binfar dan Alkes Nomor HK.03.05/III/873.1/2010 tanggal 29 Oktober 2010 dengan *Ketua*: Drs. Bahdar J. Hamid, Apt, M.Pharm; *Wakil Ketua*: Dra. Nasirah Bahaudin, Apt, MM dan Dra. Augustine Zaini, Apt, M.Si; *Sekretaris*: Dita Novianti, SSI, Apt, MM; *Anggota*: Drs. Richard Pandjaitan, Apt, SKM; Drs. Janahar Murad, Apt; Drs. Syahrial Tahir, Apt, MM; Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt; Drs. Ketut Kartawijaya, Apt; Dra. Nani Sukasediati, Apt, MSi.

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

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

1. Tatanama, farmasi, umum dan perundang-undangan *Ketua*: Dra. Lucky S.Slamet, MSc; *Anggota*: Drs. Richard Pandjaitan, Apt, SKM; Dra. Augustine Zaini, MSi; Dra. Endang Woro T, Apt, MSc; Dra. Reri Indriani, Apt; Dra. Nasirah Bahaudin, Apt, MM; Drs. Purwadi, Apt, MM, ME; Budi Djanu Purwanto, SH, MH; Dra. Anggraini Armyrn, Apt, MM; Elza Gustanti, S.Si, Apt.
2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua*: Prof. DR. Wahyono, SU, Apt; *Anggota*: Prof. DR. Ernawati Sinaga, Apt; DR. Isnaeni, Apt, MS; DR. Debbie S. Retroningrum, Apt; Drs. Roland Hutapea, M.Sc; Drs. Wusmin Tambunan, Apt, MSi; Dra. Kusmiaty, Apt, M.Pharm; Dra. Dwi Retno, MSi; Drs. Riza Sul-toni, Apt, MM; Drs. Elon Sirait, Apt, MScPH.
3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua*: Prof. DR. Achmad Fudholi, DEA, Apt; *Anggota*: Prof. DR. Yudi Padmadisastra, MSc, Apt; DR. Hasan Rachmat, M; DR. Marlin Abdassah, Apt; Dra. Esti Hendradi, Apt, PhD; Dra. A. Retno Tyas Utami, Apt, M.Epid; Dra. Muhti Okayani, Apt, M.Epid; Dra. Anny Sulistyowati, Apt; Dra. Rahmaniar Ulfah, Apt, MSi; Dita Novianti S.A, S.Si, Apt; Ikka Tjahyaningrum, S.Si, Apt.
4. Farmakokinetik/Biofarmasi *Ketua*: Prof. DR. Yeyet Cahyati Sumirtapura; *Anggota*: Prof. DR. Lukman Hakim, MSc, Apt; Drs. Didik Hasmono, MS; Dra. Siti Aisyah, Apt, MSi; Dra. Engko Sosialine, Apt, M.Biomed; Drs. Ketut Kartawijaya, Apt; Dra. Hermi-ni

Tetrasari, Apt, MSi; Dra. Elis Sukmawati, Apt; Dra. Ati Setiawati, Apt, M.Si; Dra. R. Dettie Yulianti, Apt, MSi.

5. Kimia analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding
Ketua: Prof. DR. Slamet Ibrahim DEA; *Anggota:* DR. M. Yuwono; Prof. DR. Sugeng Riyanto, Apt, MS; Drs. JA. Kawira, Apt; DR. Harmita, Apt; Drs. Siam Subagyo, MSi; Drs. T. Bahdar J. Hamid, Apt, M.Pharm; Drs. Janahar Murad; Drs. Syahrial Tahir, Apt; Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt; Dra. Nani Sukasediati, M.Si, Apt.

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

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

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

I. Seksi-seksi:

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

2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua:* Prof. DR. Wahyono, SU, Apt.; *Anggota:* Prof. DR. Ernawati Sinaga, Apt.; DR. Isnaeni, Apt, MS; DR. Debbie S. Retnoningrum, Apt; Drs. Wusmin Tambunan, Apt, MSi; Dra. Kusmiaty, Apt, M.Pharm; Dra. Sumaria Sudian, Apt.; Dra. Dwi Retno,

M.Si; Dra. Muhti Okayani, Apt, M.Epid; Dina Sintia Pamela, Apt, M.Farm.; Dra. Sutanti Namtini, PhD.; Dra. Ika Prawahyu, M.Biomed.; Dra. Herlina Budi, Apt., MSi.; Henny Setiawati, S.Si., Apt.; Yulia Karyani Dewi, S.Si.

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

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

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

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

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

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

DAFTAR SEDIAAN UMUM

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

DAFTAR MONOGRAFI

| | | | |
|----|--|----|--|
| 1 | Agar | 27 | Suspensi Oral Alumina dan Magnesia |
| 2 | Serbuk Agar | 28 | Tablet Alumina dan Magnesia |
| 3 | Air Murni | 29 | Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Karbonat |
| 4 | Air Steril untuk Injeksi | 30 | Tablet Alumina dan Magnesium Karbonat |
| 5 | Akar Ipeka | 31 | Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat |
| 6 | Akar Pule Pandak | 32 | Tablet Alumina dan Magnesium Trisilikat |
| 7 | Akar Manis | 33 | Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat |
| 8 | Ekstrak Akar Manis | 34 | Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat |
| 9 | Akseroftol | 35 | Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon |
| 10 | Albendazol | 36 | Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Simetikon |
| 11 | Larutan Albumin | 37 | Gel Aluminium Hidroksida |
| 12 | Injeksi Albumin Teriodinasi ¹²⁵ I | 38 | Gel Aluminium Hidroksida Kering |
| 13 | Injeksi Albumin Teriodinasi ¹³¹ I | 39 | Aluminium Kalium Sulfat |
| 14 | Injeksi Albumin Teriodinasi ¹³¹ I Teragregasi | 40 | Amantadin Hidroklorida |
| 15 | Alendronat Natrium | 41 | Amfetamin Sulfat |
| 16 | Alfa Tokoferol | 42 | Injeksi Amfetamin Sulfat |
| 17 | Alfa Tokoferol Asetat | 43 | Tablet Amfetamin Sulfat |
| 18 | Aloe | 44 | Amfoterisin B |
| 19 | Aloksipirin | 45 | Salep Amfoterisin B |
| 20 | Tablet Aloksipirin | 46 | Amfoterisin B untuk Injeksi |
| 21 | Alopurinol | 47 | Amikasin |
| 22 | Tablet Alopurinol | 48 | Amikasin Sulfat |
| 23 | Alprazolam | 49 | Injeksi Amikasin Sulfat |
| 24 | Tablet Alprazolam | | |
| 25 | Alprenolol Hidroklorida | | |
| 26 | Tablet Alprenolol Hidroklorida | | |

| | | | |
|----|---|-----|----------------------------------|
| 50 | Amilorida Hidroklorida | 95 | Tablet Asam Askorbat |
| 51 | Tablet Amilorida Hidroklorida | 96 | Asam Benzoat |
| 52 | Aminofilin | 97 | Salep Asam Benzoat dan Salisilat |
| 53 | Injeksi Aminofilin | 98 | Asam Folat |
| 54 | Tablet Aminofilin | 99 | Tablet Asam Folat |
| 55 | Amitriptilin Hidroklorida | 100 | Asam Fosfat |
| 56 | Tablet Amitriptilin Hidroklorida | 101 | Asam Fusidat |
| 57 | Amlodipin Besilat | 102 | Asam Klorida |
| 58 | Amobarbital | 103 | Asam Mefenamat |
| 59 | Amodiakuin Hidroklorida | 104 | Kapsul Asam Mefenamat |
| 60 | Tablet Amodiakuin Hidroklorida | 105 | Tablet Asam Mefenamat |
| 61 | Amoksisilin | 106 | Asam Nalidiksats |
| 62 | Kapsul Amoksisilin | 107 | Tablet Asam Nalidiksats |
| 63 | Tablet Amoksisilin | 108 | Asam Nitrat |
| 64 | Amoksisilin untuk Suspensi Oral | 109 | Asam Retinoat |
| 65 | Amoksisilin Natrium | 110 | Gel Asam Retinoat |
| 66 | Tablet Amoksisilin dan Kalium Klavulanat | 111 | Krim Asam Retinoat |
| 67 | Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral | 112 | Asam Salisilat |
| 68 | Amonia | 113 | Asam Sitrat |
| 69 | Amonium Klorida | 114 | Asam Sorbat |
| 70 | Ampisilin | 115 | Asam Sulfat |
| 71 | Kapsul Ampisilin | 116 | Asam Tartrat |
| 72 | Tablet Ampisilin | 117 | Asam Undesilenat |
| 73 | Ampisilin untuk Injeksi | 118 | Asam Valproat |
| 74 | Ampisilin untuk Suspensi Oral | 119 | Kapsul Asam Valproat |
| 75 | Ampisilin Natrium | 120 | Sirup Asam Valproat |
| 76 | Ampisilin dan Sulbaktam untuk Injeksi | 121 | Asebutolol Hidroklorida |
| 77 | Antazolin Hidroklorida | 122 | Kapsul Asebutolol Hidroklorida |
| 78 | Antipirin | 123 | Tablet Asebutolol Hidroklorida |
| 79 | Apomorfina Hidroklorida | 124 | Asetazolamida |
| 80 | Arang Jerap | 125 | Tablet Asetazolamida |
| 81 | Tablet Asam Alendronat | 126 | Asetazolamida untuk Injeksi |
| 82 | Asam Alginat | 127 | Asetilkolin Klorida |
| 83 | Asam Aminokaproat | 128 | Asetilsistein |
| 84 | Tablet Asam Aminokaproat | 129 | Larutan Asetilsistein |
| 85 | Asam Aminosalisilat | 130 | Asetofenazin Maleat |
| 86 | Asam Asetat | 131 | Aseton |
| 87 | Asam Asetat Glasial | 132 | Asiklovir |
| 88 | Asam Asetilsalisilat | 133 | Krim Asiklovir |
| 89 | Tablet Asam Asetilsalisilat | 134 | Salep Asiklovir |
| 90 | Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar | 135 | Tablet Asiklovir |
| 91 | Tablet Efervesen Asam Asetilsalisilat | 136 | Astemizol |
| 92 | Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat | 137 | Tablet Astemizol |
| 93 | Asam Askorbat | 138 | Atenolol |
| 94 | Injeksi Asam Askorbat | 139 | Tablet Atenolol |
| | | 140 | Atrakurium Besilat |

| | | | |
|-----|---------------------------------------|-----|---|
| 141 | Injeksi Atrakurium Besilat | 187 | Betametason Valerat |
| 142 | Atropin Sulfat | 188 | Krim Betametason Valerat |
| 143 | Injeksi Atropin Sulfat | 189 | Salep Betametason Valerat |
| 144 | Tablet Atropin Sulfat | 190 | Biperiden |
| 145 | Tetes Mata Atropin Sulfat | 191 | Injeksi Biperiden Laktat |
| 146 | Azatadin Maleat | 192 | Bisakodil |
| 147 | Azatioprin | 193 | Supositoria Bisakodil |
| 148 | Tablet Azatioprin | 194 | Tablet Lepas Tunda Bisakodil |
| 149 | Azitromisin | 195 | Bismut Subgalat |
| 150 | Kapsul Azitromisin | 196 | Bismut Subkarbonat |
| 151 | Tablet Azitromisin | 197 | Bismut Subnitrat |
| 152 | Azitromisin untuk Injeksi | 198 | Bisoprolol Fumarat |
| 153 | Azitromisin untuk Suspensi Oral | 199 | Tablet Bisoprolol Fumarat |
| 154 | Barium Sulfat | 200 | Bleomisin Sulfat |
| 155 | Barium Sulfat untuk Suspensi | 201 | Bleomisin untuk Injeksi |
| 156 | Basitrasin | 202 | Bromfeniramin Maleat |
| 157 | Basitrasin Zink | 203 | Bromheksin Hidroklorida |
| 158 | Beklometason Dipropionat | 204 | Bromokriptin Mesilat |
| 159 | Ekstrak Beladona | 205 | Tablet Bromokriptin Mesilat |
| 160 | Tablet Ekstrak Beladona | 206 | Buah Adas Manis |
| 161 | Herba Beladona | 207 | Budesonid |
| 162 | Belerang Endap | 208 | Bupivakain Hidroklorida |
| 163 | Benang Bedah Terabsorpsi | 209 | Injeksi Bupivakain Hidroklorida |
| 164 | Benang Bedah Tidak Terabsorpsi | 210 | Buprenorfin Hidroklorida |
| 165 | Bentonit | 211 | Buspiron Hidroklorida |
| 166 | Benzalkonium Klorida | 212 | Tablet Buspiron Hidroklorida |
| 167 | Benzatin Benzilpenisilin | 213 | Busulfan |
| 168 | Benzetonium Klorida | 214 | Tablet Busulfan |
| 169 | Benzil Alkohol | 215 | Butil Hidroksianisol |
| 170 | Benzil Benzoat | 216 | Butil Hidroksitoluen |
| 171 | Gel Benzoil Peroksida | 217 | Butilparaben |
| 172 | Benzoil Peroksida Hidrat | 218 | Daktinomisin |
| 173 | Benzokain | 219 | Daktinomisin untuk Injeksi |
| 174 | Injeksi Besi(II) ⁵⁹ Sitrat | 220 | Dapson |
| 175 | Besi(II) Fumarat | 221 | Tablet Dapson |
| 176 | Tablet Besi(II) Fumarat | 222 | Darah |
| 177 | Besi(II) Glukonat | 223 | Darah Sedikit Plasma |
| 178 | Besi(II) Sulfat | 224 | Daunorubisin Hidroklorida |
| 179 | Betahistin Hidroklorida | 225 | Daunorubisin Hidroklorida untuk Injeksi |
| 180 | Betametason | 226 | Deferoksamin Mesilat |
| 181 | Tablet Betametason | 227 | Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi |
| 182 | Betametason Dipropionat | 228 | Deksametason |
| 183 | Krim Betametason Dipropionat | 229 | Eliksir Deksametason |
| 184 | Salep Betametason Dipropionat | 230 | Injeksi Deksametason |
| 185 | Betametason Natrium Fosfat | 231 | Tablet Deksametason |
| 186 | Injeksi Betametason Natrium Fosfat | 232 | Deksametason Asetat |

- | | | | |
|-----|---------------------------------------|-----|---|
| 233 | Deksametason Natrium Fosfat | 279 | Dihidrostreptomisin Sulfat |
| 234 | Injeksi Deksametason Natrium Fosfat | 280 | Diklofenak Kalium |
| 235 | Deksbromfeniramin Maleat | 281 | Tablet Diklofenak Kalium |
| 236 | Deksklorfeniramin Maleat | 282 | Diklofenak Natrium |
| 237 | Larutan Oral Deksklorfeniramin Maleat | 283 | Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium |
| 238 | Tablet Deksklorfeniramin Maleat | 284 | Dikloksasilin Natrium |
| 239 | Dekspantenol | 285 | Kapsul Dikloksasilin Natrium |
| 240 | Dekstran 40 | 286 | Dikloksasilin Natrium Steril |
| 241 | Injeksi Dekstran 40 | 287 | Dikloksasilin Natrium untuk Suspensi Oral |
| 242 | Dekstran 70 | 288 | Dikumarol |
| 243 | Injeksi Dekstran 70 | 289 | Diltiazem Hidroklorida |
| 244 | Dekstrometorfan | 290 | Tablet Diltiazem Hidroklorida |
| 245 | Dekstrometorfan Hidrobromida | 291 | Dimenhidrinat |
| 246 | Sirup Dekstrometorfan Hidrobromida | 292 | Tablet Dimenhidrinat |
| 247 | Dekstrosa | 293 | Dimerkaprol |
| 248 | Injeksi Dekstrosa | 294 | Dimetikon |
| 249 | Dekualinium Klorida | 295 | Dinatrium Edetat |
| 250 | Demeklosiklin Hidroklorida | 296 | Dipiridamol |
| 251 | Kapsul Demeklosiklin Hidroklorida | 297 | Tablet Dipiridamol |
| 252 | Deslanosida | 298 | Disiklomin Hidroklorida |
| 253 | Injeksi Deslanosida | 299 | Disopiramida |
| 254 | Desoksimetason | 300 | Disopiramida Fosfat |
| 255 | Diazepam | 301 | Kapsul Disopiramida Fosfat |
| 256 | Injeksi Diazepam | 302 | Dobutamin Hidroklorida |
| 257 | Tablet Diazepam | 303 | Injeksi Dobutamin |
| 258 | Dibekasin Sulfat | 304 | Dobutamin untuk Injeksi |
| 259 | Dibukain Hidroklorida | 305 | Doksilamin Suksinat |
| 260 | Didanosin | 306 | Doksisiklin |
| 261 | Didanosin untuk Larutan Oral | 307 | Doksisiklin Hiklat |
| 262 | Didrogesteron | 308 | Kapsul Doksisiklin Hiklat |
| 263 | Tablet Didrogesteron | 309 | Tablet Doksisiklin Hiklat |
| 264 | Dietilkarbamazin Sitrat | 310 | Dokсорubisin Hidroklorida |
| 265 | Tablet Dietilkarbamazin Sitrat | 311 | Dokсорubisin Hidroklorida untuk Injeksi |
| 266 | Dietilstilbestrol | 312 | Dopamin Hidroklorida |
| 267 | Difenhidramin Hidroklorida | 313 | Injeksi Dopamin Hidroklorida |
| 268 | Injeksi Difenhidramin Hidroklorida | 314 | Droperidol |
| 269 | Sirup Difenhidramin Hidroklorida | 315 | Edrofonium Klorida |
| 270 | Difenoksilat Hidroklorida | 316 | Efedrin |
| 271 | Daun Digitalis | 317 | Efedrin Hidroklorida |
| 272 | Serbuk Daun Digitalis | 318 | Tablet Efedrin Hidroklorida |
| 273 | Tablet Digitalis | 319 | Ekonazol Nitrat |
| 274 | Digitoksin | 320 | Krim Ekonazol Nitrat |
| 275 | Tablet Digitoksin | 321 | Emetin Hidroklorida |
| 276 | Digoksin | 322 | Injeksi Emetin Hidroklorida |
| 277 | Tablet Digoksin | 323 | Enalapril Maleat |
| 278 | Dihidroergotamin Mesilat | | |

| | | | |
|-----|--|-----|------------------------------------|
| 324 | Tablet Enalapril Maleat | 369 | Eugenol |
| 325 | Enfluran | 370 | Famotidin |
| 326 | Epinefrin Bitartrat | 371 | Tablet Famotidin |
| 327 | Injeksi Epinefrin | 372 | Feksofenadin Hidroklorida |
| 328 | Ergokalsiferol | 373 | Kapsul Feksofenadin Hidroklorida |
| 329 | Ergometrin Maleat | 374 | Tablet Feksofenadin Hidroklorida |
| 330 | Injeksi Ergometrin Maleat | 375 | Felodipin |
| 331 | Tablet Ergometrin Maleat | 376 | Fenazopiridin Hidroklorida |
| 332 | Ergotamin Tartrat | 377 | Fenfluramin Hidroklorida |
| 333 | Injeksi Ergotamin Tartrat | 378 | Tablet Fenfluramin Hidroklorida |
| 334 | Tablet Ergotamin Tartrat | 379 | Fenilbutason |
| 335 | Tablet Ergotamin Tartrat dan Kofein | 380 | Tablet Fenilbutason |
| 336 | Eritromisin | 381 | Fenilefrin Hidroklorida |
| 337 | Salep Eritromisin | 382 | Fenilmerkuri Asetat |
| 338 | Tablet Eritromisin | 383 | Fenilmerkuri Nitrat |
| 339 | Eritromisin Etilsuksinat | 384 | Fenilpropanolamin Hidroklorida |
| 340 | Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat | 385 | Feniramin Maleat |
| 341 | Tablet Eritromisin Etilsuksinat | 386 | Fenitoin |
| 342 | Eritromisin Etilsuksinat untuk Suspensi Oral | 387 | Suspensi Oral Fenitoin |
| 343 | Eritromisin Stearat | 388 | Fenitoin Natrium |
| 344 | Tablet Eritromisin Stearat | 389 | Injeksi Fenitoin Natrium |
| 345 | Estradiol | 390 | Kapsul Fenitoin Natrium |
| 346 | Estradiol Benzoat | 391 | Fenobarbital |
| 347 | Estradiol Sipionat | 392 | Tablet Fenobarbital |
| 348 | Estriol | 393 | Fenobarbital Natrium |
| 349 | Estrogen Terkonjugasi | 394 | Injeksi Fenobarbital Natrium |
| 350 | Tablet Estrogen Terkonjugasi | 395 | Fenobarbital Natrium untuk Injeksi |
| 351 | Etakridin Laktat | 396 | Fenofibrat |
| 352 | Etambutol Hidroklorida | 397 | Fenol |
| 353 | Tablet Etambutol Hidroklorida | 398 | Fenol Cair |
| 354 | Etanol | 399 | Fenolftalein |
| 355 | Etanol Absolut | 400 | Fenoterol Hidrobromida |
| 356 | Etanol Encer | 401 | Fentanil Sitrat |
| 357 | Eter | 402 | Injeksi Fentanil Sitrat |
| 358 | Etil Klorida | 403 | Finasterid |
| 359 | Etilestrenol | 404 | Fitonadion |
| 360 | Etilmorfin Hidroklorida | 405 | Injeksi Fitonadion |
| 361 | Etilparaben | 406 | Tablet Fitonadion |
| 362 | Etinil Estradiol | 407 | Fludrokortison Asetat |
| 363 | Etisteron | 408 | Flufenazin Dekanoat |
| 364 | Etoksibenzamida | 409 | Flufenazin Enantat |
| 365 | Etoposida | 410 | Flufenazin Hidroklorida |
| 366 | Injeksi Etoposida | 411 | Tablet Flufenazin Hidroklorida |
| 367 | Kapsul Etoposida | 412 | Flukloksasilin Natrium |
| 368 | Etosuksimida | 413 | Fluklorolon Asetonida |
| | | 414 | Fluokortolon Heksanoat |

- | | | | |
|-----|--|-----|-------------------------------------|
| 415 | Fluokortolon Pivalat | 461 | Gonadotropin Korionik |
| 416 | Fluoksetin Hidroklorida | 462 | Gonadotropin Korionik untuk Injeksi |
| 417 | Kapsul Fluoksetin | 463 | Griseofulvin |
| 418 | Tablet Fluoksetin | 464 | Tablet Griseofulvin |
| 419 | Fluoksimesteron | 465 | Guaifenesin |
| 420 | Fluoresein Natrium | 466 | Tablet Guaifenesin |
| 421 | Fluorourasil | 467 | Haloperidol |
| 422 | Injeksi Fluorourasil | 468 | Injeksi Haloperidol |
| 423 | Fluosinolon Asetonida | 469 | Tablet Haloperidol |
| 424 | Flurasepam Hidroklorida | 470 | Halotan |
| 425 | Flurbiprofen Natrium | 471 | Halsinonida |
| 426 | Fraksi Faktor VIII Kering | 472 | Heksaklorfen |
| 427 | Fraksi Faktor IX Kering | 473 | Heparin Natrium |
| 428 | Fraksi Protein Plasma | 474 | Injeksi Heparin Natrium |
| 429 | Furosemida | 475 | Hidralazin Hidroklorida |
| 430 | Injeksi Furosemida | 476 | Larutan Topikal Hidrogen Peroksida |
| 431 | Tablet Furosemida | 477 | Hidrogen Peroksida Pekat |
| 432 | Gabapentin | 478 | Hidrokuinon |
| 433 | Kapsul Gabapentin | 479 | Krim Hidrokuinon |
| 434 | Injeksi Galium ⁶⁷ Ga Sitrat | 480 | Hidroklorotiazid |
| 435 | Garam Oralit | 481 | Tablet Hidroklorotiazid |
| 436 | Gelatin | 482 | Hidrokortison |
| 437 | Gemfibrozil | 483 | Salep Hidrokortison |
| 438 | Kapsul Gemfibrozil | 484 | Hidrokortison Asetat |
| 439 | Tablet Gemfibrozil | 485 | Krim Hidrokortison Asetat |
| 440 | Gentamisin Sulfat | 486 | Hidrokortison Butirat |
| 441 | Injeksi Gentamisin Sulfat | 487 | Hidroksiprogesteron Kaproat |
| 442 | Krim Gentamisin Sulfat | 488 | Injeksi Hidroksiprogesteron Kaproat |
| 443 | Salep Gentamisin Sulfat | 489 | Hidroksizin Hidroklorida |
| 444 | Salep Mata Gentamisin Sulfat | 490 | Hidroksokobalamin |
| 445 | Tetes Mata Gentamisin Sulfat | 491 | Hiosiamin Sulfat |
| 446 | Gentian Violet | 492 | Daun Hiosiamus |
| 447 | Gips Pembalut | 493 | Ekstrak kering Hiosiamus |
| 448 | Glibenklamida | 494 | Hiosin Butilbromida |
| 449 | Tablet Glibenklamida | 495 | Hiosin Hidrobromida |
| 450 | Gliklazida | 496 | Injeksi Hiosin Hidrobromida |
| 451 | Tablet Gliklazida | 497 | Tablet Hiosin Hidrobromida |
| 452 | Glimepirida | 498 | Homatropin Hidrobromida |
| 453 | Tablet Glimepirida | 499 | Tetes Mata Homatropin Hidrobromida |
| 454 | Glipizida | 500 | Ibuprofen |
| 455 | Tablet Glipizida | 501 | Suspensi Oral Ibuprofen |
| 456 | Gliserin | 502 | Tablet Ibuprofen |
| 457 | Glisin | 503 | Idoksuridin |
| 458 | Glutetimida | 504 | Salep Mata Idoksuridin |
| 459 | Gom Akasia | 505 | Ikhtamol |
| 460 | Serbuk Gom Akasia | 506 | Imipramin Hidroklorida |

- 507 Imunoglobulin Campak
508 Imunoglobulin Hepatitis B
509 Imunoglobulin Normal
510 Imunoglobulin Rabies
511 Imunoglobulin Tetanus
512 Imunoserum Botulinum
513 Imunoserum Difteri
514 Imunoserum Tetanus
515 Larutan Indium ¹¹¹In Oksikuinolon
516 Injeksi Indium ¹¹¹In Pentetat
517 Indometasin
518 Kapsul Indometasin
519 Inositol Nikotinat
520 Insulin
521 Injeksi Insulin Netral
522 Iodum
523 Iodum Tingtur
524 Irbesartan
525 Tablet Irbesartan
526 Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazid
527 Isoksuprin Hidroklorida
528 Injeksi Isoksuprin Hidroklorida
529 Isoniazid
530 Tablet Isoniazid
531 Isosorbid Dinitrat Encer
532 Tablet Isosorbid Dinitrat
533 Tablet Lepas Lambat Isosorbid Dinitrat
534 Tablet Sublingual Isosorbid Dinitrat
535 Isosorbid Mononitrat Encer
536 Tablet Isosorbid Mononitrat
537 Tablet Lepas Lambat Isosorbid Mononitrat
538 Kalamina
539 Kalium Iodida
540 Kalium Klorida
541 Kalium Permanganat
542 Kalium Sulfoguaiakolat
543 Kalsitriol
544 Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat
545 Kalsium Glukonat
546 Injeksi Kalsium Glukonat
547 Kalsium Hidroksida
548 Larutan Topikal Kalsium Hidroksida
549 Kalsium Karbonat
550 Kalsium Klorida
551 Injeksi Kalsium Klorida
552 Kalsium Laktat
553 Tablet Kalsium Laktat
554 Kalsium Pantotenat
555 Kalsium Sulfat
556 Kamfer
557 Kanamisin Sulfat
558 Injeksi Kanamisin Sulfat
559 Kapsul Kanamisin Sulfat
560 Kaolin Ringan
561 Kapas Murni
562 Kaptopril
563 Tablet Kaptopril
564 Karbamazepin
565 Suspensi Oral Karbamazepin
566 Tablet Karbamazepin
567 Karbidopa
568 Karbinoksamin Maleat
569 Karboksimetilselulosa Natrium
570 Karbon Dioksida
571 Karboplatin
572 Karboplatin untuk Injeksi
573 Karisoprodol
574 Tablet Karisoprodol
575 Karvedilol
576 Tablet Karvedilol
577 Kasa Pembalut
578 Kasa Pembalut Framisetin
579 Kasa Pembalut Klorheksidin
580 Ketamin Hidroklorida
581 Injeksi Ketamin Hidroklorida
582 Ketokonazol
583 Tablet Ketokonazol
584 Ketoprofen
585 Kapsul Ketoprofen
586 Ketorolak Trometamin
587 Injeksi Ketorolak Trometamin
588 Tablet Ketorolak Trometamin
589 Kimotripsin
590 Klaritromisin
591 Klaritromisin untuk Suspensi Oral
592 Tablet Klaritromisin
593 Tablet Lepas Lambat Klaritromisin
594 Klavulanat Kalium
595 Klemastin Fumarat
596 Tablet Klemastin Fumarat
597 Klidinium Bromida

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 598 | Klindamisin Fosfat | 643 | Tablet Klorfeniramin Maleat |
| 599 | Injeksi Klindamisin | 644 | Klorheksidin Asetat |
| 600 | Klindamisin untuk Injeksi | 645 | Larutan Klorheksidin Glukonat |
| 601 | Klindamisin Hidroklorida | 646 | Klorheksidin Hidroklorida |
| 602 | Kapsul Klindamisin Hidroklorida | 647 | Klorobutanol |
| 603 | Klindamisin Palmitat Hidroklorida | 648 | Klorobutanol Anhidrat |
| 604 | Kliokuinol | 649 | Kloroform |
| 605 | Klobetasol Propionat | 650 | Klorokresol |
| 606 | Krim Klobetasol Propionat | 651 | Klorokuin |
| 607 | Klofazimin | 652 | Klorokuin Fosfat |
| 608 | Kapsul Klofazimin | 653 | Tablet Klorokuin Fosfat |
| 609 | Kloksasilin Natrium | 654 | Injeksi Klorokuin Hidroklorida |
| 610 | Klomifen Sitrat | 655 | Klorokuin Sulfat |
| 611 | Tablet Klomifen Sitrat | 656 | Klorpromazin Hidroklorida |
| 612 | Klomipramin Hidroklorida | 657 | Injeksi Klorpromazin Hidroklorida |
| 613 | Kapsul Klomipramin Hidroklorida | 658 | Sirup Klorpromazin Hidroklorida |
| 614 | Klonazepam | 659 | Tablet Klorpromazin Hidroklorida |
| 615 | Tablet Klonazepam | 660 | Klorpropamida |
| 616 | Klonidin Hidroklorida | 661 | Tablet Klorpropamida |
| 617 | Injeksi Klonidin Hidroklorida | 662 | Klortalidon |
| 618 | Tablet Klonidin Hidroklorida | 663 | Tablet Klortalidon |
| 619 | Klopidogrel Bisulfat | 664 | Klorzoksazon |
| 620 | Tablet Klopidogrel | 665 | Tablet Klorzoksazon |
| 621 | Kloral Hidrat | 666 | Klotrimazol |
| 622 | Klorambusil | 667 | Krim Klotrimazol |
| 623 | Tablet Klorambusil | 668 | Larutan Topikal Klotrimazol |
| 624 | Kloramfenikol | 669 | Tablet Vaginal Klotrimazol |
| 625 | Kapsul Kloramfenikol | 670 | Kodein |
| 626 | Krim Kloramfenikol | 671 | Kodein Fosfat |
| 627 | Larutan Oral Kloramfenikol | 672 | Tablet Kodein Fosfat |
| 628 | Salep Mata Kloramfenikol | 673 | Kodein Hidroklorida |
| 629 | Tetes Mata Kloramfenikol | 674 | Kofein |
| 630 | Tetes Telinga Kloramfenikol | 675 | Injeksi Kofein Sitrat |
| 631 | Kloramfenikol Natrium Suksinat | 676 | Kokain Hidroklorida |
| 632 | Kloramfenikol Natrium Suksinat untuk Injeksi | 677 | Kolekalsiferol |
| 633 | Kloramfenikol Palmitat | 678 | Resin Kolestiramin untuk Suspensi Oral |
| 634 | Suspensi Oral Kloramfenikol Palmitat | 679 | Kolistin Sulfat |
| 635 | Klordiazepoksida | 680 | Kolkhisin |
| 636 | Tablet Klordiazepoksida | 681 | Tablet Kolkhisin |
| 637 | Klordiazepoksida Hidroklorida | 682 | Koloidal Atapulgit Teraktivasi |
| 638 | Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida | 683 | Injeksi Kortikotropin |
| 639 | Tablet Klordiazepoksida Hidroklorida | 684 | Kortikotropin untuk Injeksi |
| 640 | Kapsul Klordiazepoksid Hidroklorida dan Klidinium Bromida | 685 | Kortison Asetat |
| 641 | Klorfeniramin Maleat | 686 | Suspensi Steril Kortison Asetat |
| 642 | Injeksi Klorfeniramin Maleat | 687 | Tablet Kotrimoksazol |
| | | 688 | Kreolin |

| | | | |
|-----|---|-----|---|
| 689 | Kresol | 733 | Losartan Kalium |
| 690 | Kuinidin Sulfat | 734 | Tablet Losartan Kalium |
| 691 | Tablet Kuinidin Sulfat | 735 | Lovastatin |
| 692 | Kuinin Etilkarbonat | 736 | Tablet Lovastatin |
| 693 | Kuinin Hidroklorida | 737 | Magnesium Hidroksida |
| 694 | Kuinin Sulfat | 738 | Magnesium Karbonat |
| 695 | Tablet Kuinin Sulfat | 739 | Magnesium Oksida |
| 696 | Kulit Kina | 740 | Magnesium Stearat |
| 697 | Laktosa Anhidrat | 741 | Magnesium Sulfat |
| 698 | Laktosa Monohidrat | 742 | Injeksi Magnesium Sulfat |
| 699 | Lamivudin | 743 | Magnesium Trisilikat |
| 700 | Lanatosida C | 744 | Malam Kuning |
| 701 | Lansoprazol | 745 | Malam Putih |
| 702 | Kapsul Lepas Tunda Lansoprazol | 746 | Mangan Sulfat |
| 703 | Lemak Bulu Domba | 747 | Manitol |
| 704 | Leukovorin Kalsium | 748 | Injeksi Manitol |
| 705 | Injeksi Leukovorin Kalsium | 749 | Maprotilin Hidroklorida |
| 706 | Tablet Leukovorin Kalsium | 750 | Mebendazol |
| 707 | Levamisol Hidroklorida | 751 | Suspensi Oral Mebendazol |
| 708 | Tablet Levamisol Hidroklorida | 752 | Tablet Mebendazol |
| 709 | Levodopa | 753 | Medazepam |
| 710 | Levonorgestrel | 754 | Medroksiprogesteron Asetat |
| 711 | Tablet Levonorgestrel dan Etilnil Estradiol | 755 | Suspensi Medroksiprogesteron Asetat untuk Injeksi |
| 712 | Levotiroksin Natrium | 756 | Tablet Medroksiprogesteron Asetat |
| 713 | Tablet Levotiroksin Natrium | 757 | Meksiletin Hidroklorida |
| 714 | Lidokain Hidroklorida | 758 | Melfalan |
| 715 | Injeksi Lidokain Hidroklorida | 759 | Meloksikam |
| 716 | Larutan Oral-Topikal Lidokain Hidroklorida | 760 | Suspensi Oral Meloksikam |
| 717 | Injeksi Lidokain Hidroklorida dan Epinefrin | 761 | Tablet Meloksikam |
| 718 | Linestrenol | 762 | Menadion |
| 719 | Linkomisin Hidroklorida | 763 | Injeksi Menadion |
| 720 | Injeksi Linkomisin Hidroklorida | 764 | Menadion Natrium Bisulfat |
| 721 | Kapsul Linkomisin Hidroklorida | 765 | Daun Menta |
| 722 | Lisin Asetat | 766 | Mentol |
| 723 | Lisinopril | 767 | Mepiramin Maleat |
| 724 | Tablet Lisinopril | 768 | Meprobamat |
| 725 | Loperamida Hidroklorida | 769 | Merkaptopurin |
| 726 | Kapsul Loperamida Hidroklorida | 770 | Tablet Merkaptopurin |
| 727 | Tablet Loperamida Hidroklorida | 771 | Meropenem |
| 728 | Loratadin | 772 | Meropenem untuk Injeksi |
| 729 | Larutan Oral Loratadin | 773 | Mestranol |
| 730 | Tablet Loratadin | 774 | Metadon Hidroklorida |
| 731 | Lorazepam | 775 | Larutan Oral Metadon Hidroklorida |
| 732 | Tablet Lorazepam | 776 | Tablet Metadon Hidroklorida |
| | | 777 | Metampiron |

| | | | |
|-----|--|-----|---|
| 778 | Tablet Metampiron | 823 | Mitomisin |
| 779 | Metaproterenol Sulfat | 824 | Mitomisin untuk Injeksi |
| 780 | Metenamin | 825 | Mometason Furoat |
| 781 | Metenamin Mandelat | 826 | Krim Mometason Furoat |
| 782 | Tablet Metenamin Mandelat | 827 | Morfin Hidroklorida |
| 783 | Metformin Hidroklorida | 828 | Morfin Sulfat |
| 784 | Tablet Metformin Hidroklorida | 829 | Injeksi Morfin Sulfat |
| 785 | Metil Salisilat | 830 | Nadolol |
| 786 | Metildopa | 831 | Tablet Nadolol |
| 787 | Tablet Metildopa | 832 | Nafazolin Hidroklorida |
| 788 | Metilergometrin Maleat | 833 | Nafazolin Nitrat |
| 789 | Injeksi Metilergometrin Maleat | 834 | Nalokson Hidroklorida |
| 790 | Tablet Metilergometrin Maleat | 835 | Nandrolon Dekanoat |
| 791 | Metilparaben | 836 | Injeksi Nandrolon Dekanoat |
| 792 | Metilprednisolon | 837 | Nandrolon Fenpropionat |
| 793 | Tablet Metilprednisolon | 838 | Injeksi Nandrolon Fenpropionat |
| 794 | Metilprednisolon Asetat | 839 | Naproxen |
| 795 | Metilselulosa | 840 | Naproxen Natrium |
| 796 | Metiltestosteron | 841 | Tablet Naproxen Natrium |
| 797 | Metiltionin Klorida | 842 | Natrium Aminosalisilat |
| 798 | Injeksi Metiltionin Klorida | 843 | Tablet Natrium Aminosalisilat |
| 799 | Metionin | 844 | Natrium Askorbat |
| 800 | Metoklopramida Hidroklorida | 845 | Natrium Benzoat |
| 801 | Injeksi Metoklopramida Hidroklorida | 846 | Natrium Bikarbonat |
| 802 | Larutan Oral Metoklopramida Hidroklorida | 847 | Injeksi Natrium Subkarbonat |
| 803 | Tablet Metoklopramida Hidroklorida | 848 | Tablet Natrium Subkarbonat |
| 804 | Metoksalen | 849 | Natrium Fluorida |
| 805 | Metoprolol Tartrat | 850 | Injeksi Natrium Fosfat ³² P |
| 806 | Tablet Metoprolol Tartrat | 851 | Natrium Hidroksida |
| 807 | Metotreksat | 852 | Kapsul Natrium Iodida ¹²³ I |
| 808 | Injeksi Metotreksat | 853 | Larutan Natrium Iodida ¹²³ I |
| 809 | Tablet Metotreksat | 854 | Kapsul Natrium Iodida ¹³¹ I |
| 810 | Metronidazol | 855 | Larutan Natrium Iodida ¹³¹ I |
| 811 | Injeksi Metronidazol | 856 | Injeksi Natrium Iodohipurat ¹²³ I |
| 812 | Tablet Metronidazol | 857 | Injeksi Natrium Iodohipurat ¹³¹ I |
| 813 | Mikonazol Nitrat | 858 | Natrium Klorida |
| 814 | Krim Mikonazol Nitrat | 859 | Injeksi Natrium Klorida |
| 815 | Minosiklin Hidroklorida | 860 | Injeksi Natrium Klorida Majemuk |
| 816 | Minyak Anis | 861 | Injeksi Natrium Kromat ⁵¹ Cr |
| 817 | Minyak Eukalipti | 862 | Natrium Lauril Sulfat |
| 818 | Minyak Ikan | 863 | Natrium Metabisulfat |
| 819 | Minyak Jarak | 864 | Natrium Nitropusida |
| 820 | Minyak Mineral | 865 | Natrium Nitropusida untuk injeksi |
| 821 | Minyak Permen | 866 | Injeksi Natrium Perteknetat ^{99m} Tc |
| 822 | Minyak Zaitun | 867 | Natrium Salisilat |

| | | | |
|-----|--------------------------------|-----|--|
| 868 | Natrium Sitrat | | Hidroklorida |
| 869 | Natrium Tetraborat | 914 | Oksitetrasiklin |
| 870 | Natrium Tiosulfat | 915 | Oksitetrasiklin Hidroklorida |
| 871 | Injeksi Natrium Tiosulfat | 916 | Oksitetrasiklin Hidroklorida untuk Injeksi |
| 872 | Neomisin Sulfat | 917 | Oksitosin |
| 873 | Neomisin Sulfat untuk injeksi | 918 | Injeksi Oksitosin |
| 874 | Neostigmin Bromida | 919 | Oksiprenolol Hidroklorida |
| 875 | Tablet Neostigmin Bromida | 920 | Omeprazol |
| 876 | Neostigmin Metilsulfat | 921 | Kapsul Lepas Tunda Omeprazol |
| 877 | Injeksi Neostigmin Metilsulfat | 922 | Ondansetron Hidroklorida |
| 878 | Nevirapin | 923 | Injeksi Ondansetron |
| 879 | Suspensi Oral Nevirapin | 924 | Tablet Ondansetron |
| 880 | Tablet Nevirapin | 925 | Opium Mentah |
| 881 | Nifedipin | 926 | Serbuk Opium |
| 882 | Kapsul Nifedipin | 927 | Pankreatin |
| 883 | Tablet Lepas Lambat Nifedipin | 928 | Pankuronium Bromida |
| 884 | Niketamida | 929 | Injeksi Pankuronium Bromida |
| 885 | Nikotinamida | 930 | Papaverin Hidroklorida |
| 886 | Nikotinil Alkohol Tartrat | 931 | Injeksi Papaverin Hidroklorida |
| 887 | Nimodipin | 932 | Tablet Papaverin Hidroklorida |
| 888 | Nistatin | 933 | Parafin |
| 889 | Krim Nistatin | 934 | Paraformaldehida |
| 890 | Losio Nistatin | 935 | Parasetamol |
| 891 | Salep Nistatin | 936 | Larutan Oral Parasetamol |
| 892 | Suspensi Oral Nistatin | 937 | Suspensi Oral Parasetamol |
| 893 | Tablet Nistatin | 938 | Tablet Parasetamol |
| 894 | Tablet Vaginal Nistatin | 939 | Paromomisin Sulfat |
| 895 | Nitrazepam | 940 | Pati Beras |
| 896 | Tablet Nitrazepam | 941 | Pati Gandum |
| 897 | Nitrofurantoin | 942 | Pati Jagung |
| 898 | Kapsul Nitrofurantoin | 943 | Pati Kentang |
| 899 | Nitrogliserin Encer | 944 | Pati Singkong |
| 900 | Injeksi Nitrogliserin | 945 | Pektin |
| 901 | Tablet Nitrogliserin | 946 | Pembalut Krep Katun |
| 902 | Noretisteron | 947 | Pembalut Perekat Elastis |
| 903 | Tablet Noretisteron | 948 | Penisilin V |
| 904 | Norgestrel | 949 | Tablet Penisilin V |
| 905 | Nortriptilin Hidroklorida | 950 | Pentoksifilin |
| 906 | Noskapin | 951 | Perak Nitrat |
| 907 | Ofloksasin | 952 | Perfenazin |
| 908 | Tablet Ofloksasin | 953 | Tablet Perfenazin |
| 909 | Oksifenbutazon | 954 | Petidin Hidroklorida |
| 910 | Oksigen | 955 | Injeksi Petidin Hidroklorida |
| 911 | Oksigen 93% | 955 | Pilokarpin Hidroklorida |
| 912 | Oksimetazolin Hidroklorida | 956 | Tetes Mata Pilokarpin Hidroklorida |
| 913 | Tetes Hidung Oksimetazolin | | |

| | | | |
|------|--|------|---|
| 957 | Pilokarpin Nitrat | 1003 | Tablet Prednison |
| 958 | Tetes Mata Pilokarpin Nitrat | 1004 | Primakuin Fosfat |
| 959 | Pindolol | 1005 | Tablet Primakuin Fosfat |
| 960 | Piperazin | 1006 | Probenesid |
| 961 | Piperazin Adipat | 1007 | Tablet Probenesid |
| 962 | Piperazin Fosfat | 1008 | Progesteron |
| 963 | Tablet Piperazin Fosfat | 1009 | Prokain Hidroklorida |
| 964 | Piperazin Sitrat | 1010 | Injeksi Prokain Hidroklorida |
| 965 | Sirup Piperazin Sitrat | 1011 | Prokain Penisilin G Steril |
| 966 | Tablet Piperazin Sitrat | 1012 | Prokainamida Hidroklorida |
| 967 | Pirantel Pamoat | 1013 | Prometazin Hidroklorida |
| 968 | Suspensi Oral Pirantel Pamoat | 1014 | Injeksi Prometazin Hidroklorida |
| 969 | Pirasetam | 1015 | Sirup Prometazin Hidroklorida |
| 970 | Pirazinamida | 1016 | Tablet Prometazin Hidroklorida |
| 971 | Tablet Pirazinamida | 1017 | Prometazin Teoklat |
| 972 | Piridoksin Hidroklorida | 1018 | Propanolol Hidroklorida |
| 973 | Tablet Piridoksin Hidroklorida | 1019 | Injeksi Propanolol Hidroklorida |
| 974 | Piridostigmin Bromida | 1020 | Tablet Propanolol Hidroklorida |
| 975 | Pirimetamin | 1021 | Propantelin Bromida |
| 976 | Piroksikam | 1022 | Propilen Glikol |
| 977 | Kapsul Piroksikam | 1023 | Propiliodon |
| 978 | Tablet Piroksikam | 1024 | Propilparaben |
| 979 | Plasma Segar Beku | 1025 | Propiltiourasil |
| 980 | Plester Bedah Zink Oksida | 1026 | Tablet Propiltiourasil |
| 981 | Plester Sintetik Permeabel Tidak Ditenun | 1027 | Propofol |
| 982 | Poliethilen Glikol | 1028 | Protamin Sulfat |
| 983 | Poliethilen Glikol 400 | 1029 | Injeksi Protamin Sulfat |
| 984 | Polimiksin B Sulfat | 1030 | Pseudoefedrin Hidroklorida |
| 985 | Polimiksin B untuk Injeksi | 1031 | Ramipril |
| 986 | Polisorbat 20 | 1032 | Ranitidin Hidroklorida |
| 987 | Polisorbat 60 | 1033 | Tablet Ranitidin Hidroklorida |
| 988 | Polisorbat 80 | 1034 | Injeksi Ranitidin |
| 989 | Povidon Iodum | 1035 | Tablet Repaglinida |
| 990 | Larutan Topikal Povidon Iodum | 1036 | Reserpin |
| 991 | Pravastatin Natrium | 1037 | Tablet Reserpin |
| 992 | Tablet Pravastatin Natrium | 1038 | Resorsinol |
| 993 | Prazikuantel | 1039 | Ribavirin |
| 994 | Tablet Prazikuantel | 1040 | Riboflavin |
| 995 | Prazosin Hidroklorida | 1041 | Riboflavin Natrium Fosfat |
| 996 | Tablet Prazosin Hidroklorida | 1042 | Rifampisin |
| 997 | Prednisolon | 1043 | Kapsul Rifampisin |
| 998 | Krim Prednisolon | 1044 | Suspensi Oral Rifampisin |
| 999 | Tablet Prednisolon | 1045 | Rifampisin untuk Injeksi |
| 1000 | Prednisolon Asetat | 1046 | Kapsul Rifampisin dan Isoniazid |
| 1001 | Tetes Mata Suspensi Prednisolon Asetat | 1047 | Tablet Rifampisin, Isoniazid dan Pirazinamida |
| 1002 | Prednison | | |

| | | | |
|------|---|------|--|
| 1048 | Tablet Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamida dan Etambutol Hidroklorida | 1093 | Sefotiam untuk Injeksi |
| 1049 | Rimpang Podofili | 1094 | Sefradin |
| 1050 | Injeksi Ringer | 1095 | Kapsul Sefradin |
| 1051 | Injeksi Ringer Laktat | 1096 | Tablet Sefradin |
| 1052 | Risedronat Natrium | 1097 | Sefradin untuk Injeksi |
| 1053 | Tablet Risedronat Natrium | 1098 | Sefradin untuk Suspensi Oral |
| 1054 | Risperidon | 1099 | Seftazidim |
| 1055 | Tablet Risperidon | 1100 | Injeksi Seftazidim |
| 1056 | Ritonavir | 1101 | Seftazidim untuk Injeksi |
| 1057 | Injeksi Ros Bengal Natrium ¹³¹ I | 1102 | Seftizoksim Natrium |
| 1058 | Sakarin | 1103 | Injeksi Seftizoksim |
| 1059 | Sakarin Natrium | 1104 | Seftizoksim untuk Injeksi |
| 1060 | Sakarosa | 1105 | Seftriakson Natrium |
| 1061 | Salbutamol | 1106 | Injeksi Seftriakson |
| 1062 | Tablet Salbutamol | 1107 | Seftriakson untuk Injeksi |
| 1063 | Salbutamol Sulfat | 1108 | Sefuroksim Aksetil |
| 1064 | Salisilamida | 1109 | Tablet Sefuroksim Aksetil |
| 1065 | Sefadroksil | 1110 | Sefuroksim Natrium |
| 1066 | Kapsul Sefadroksil | 1111 | Sefuroksim untuk Injeksi |
| 1067 | Tablet Sefadroksil | 1112 | Sel Darah Merah Pekat |
| 1068 | Sefadroksil untuk Suspensi Oral | 1113 | Selenium Sulfida |
| 1069 | Sefaklor | 1114 | Setil Alkohol |
| 1070 | Kapsul Sefaklor | 1115 | Setilpiridinium Klorida |
| 1071 | Sefaklor untuk Suspensi Oral | 1116 | Setrimida |
| 1072 | Sefaleksin | 1117 | Sianokobalamin |
| 1073 | Kapsul Sefaleksin | 1118 | Injeksi Sianokobalamin |
| 1074 | Tablet Sefaleksin | 1119 | Kapsul Sianokobalamin ⁵⁷ Co |
| 1075 | Sefaleksin untuk Suspensi Oral | 1120 | Larutan Oral Sianokobalamin ⁵⁷ Co |
| 1076 | Sefaleksin Hidroklorida | 1121 | Siklofosfamida |
| 1077 | Sefamandol Nafat | 1122 | Tablet Siklofosfamida |
| 1078 | Sefamandol Nafat untuk Injeksi | 1123 | Siklofosfamida untuk Injeksi |
| 1079 | Sefazolin | 1124 | Sikloserin |
| 1080 | Injeksi Sefazolin | 1125 | Kapsul Sikloserin |
| 1081 | Sefazolin Natrium | 1126 | Siklosporin |
| 1082 | Sefazolin Natrium Steril | 1127 | Larutan Oral Siklosporin |
| 1083 | Sefepim Hidroklorida | 1128 | Larutan Pekat Siklosporin untuk Injeksi |
| 1084 | Sefepim untuk Injeksi | 1129 | Tetes Hidung Silometazolin Hidroklorida |
| 1085 | Sefiksim | 1130 | Silostazol |
| 1086 | Tablet Sefiksim | 1131 | Tablet Silostazol |
| 1087 | Sefiksim untuk Suspensi Oral | 1132 | Simetidin |
| 1088 | Sefoperazon Natrium | 1133 | Tablet Simetidin |
| 1089 | Sefotaksim Natrium | 1134 | Simetikon |
| 1090 | Injeksi Sefotaksim | 1135 | Simvastatin |
| 1091 | Sefotaksim untuk Injeksi | 1136 | Tablet Simvastatin |
| 1092 | Sefotiam Hidroklorida | 1137 | Siprofloksasin Hidroklorida |

| | | | |
|------|---|------|-------------------------------------|
| 1138 | Tablet Siprofloksasin | 1183 | Tamoksifen Sitrat |
| 1139 | Siproheptadin Hidroklorida | 1184 | Tablet Tamoksifen Sitrat |
| 1140 | Tablet Siproheptadin Hidroklorida | 1185 | Tenoksikam |
| 1141 | Sisplatin | 1186 | Teofilin |
| 1142 | Sisplatin untuk Injeksi | 1187 | Terbutalin Sulfat |
| 1143 | Sistein Hidroklorida | 1188 | Tablet Terbutalin Sulfat |
| 1144 | Sitarabin | 1189 | Testosteron Enantat |
| 1145 | Sitarabin untuk Injeksi | 1190 | Testosteron Propionat |
| 1146 | Skopolamin Hidrobromida | 1191 | Tetrahidrozolin Hidroklorida |
| 1147 | Injeksi Skopolamin Hidrobromida | 1192 | Tetrakain |
| 1148 | Tablet Skopolamin Hidrobromida | 1193 | Tetrakain Hidroklorida |
| 1149 | Sorbitol | 1194 | Tetrasiklin |
| 1150 | Spiramisin | 1195 | Tetrasiklin Hidroklorida |
| 1151 | Spironolakton | 1196 | Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida |
| 1152 | Tablet Spironolakton | 1197 | Salep Mata Tetrasiklin Hidroklorida |
| 1153 | Spon Gelatin | 1198 | Tetrasiklin Fosfat Kompleks |
| 1154 | Stanozolol | 1199 | Kapsul Tetrasiklin Fosfat Kompleks |
| 1155 | Stavudin | 1200 | Tiamfenikol |
| 1156 | Kapsul Stavudin | 1201 | Tiamin Hidroklorida |
| 1157 | Stavudin untuk Larutan Oral | 1202 | Injeksi Tiamin Hidroklorida |
| 1158 | Streptokinase | 1203 | Tablet Tiamin Hidroklorida |
| 1159 | Streptomisin Sulfat | 1204 | Tiamin Mononitrat |
| 1160 | Injeksi Streptomisin | 1205 | Timerosal |
| 1161 | Streptomisin Sulfat untuk Injeksi | 1206 | Timol |
| 1162 | Striknin Nitrat | 1207 | Timolol Maleat |
| 1163 | Sufentanil Sitrat | 1208 | Tetes Mata Timolol Maleat |
| 1164 | Injeksi Sufentanil Sitrat | 1209 | Tiokonazol |
| 1165 | Sulbaktam Natrium | 1210 | Tiopental Natrium |
| 1166 | Sulfadiazin | 1211 | Tiopental Natrium untuk Injeksi |
| 1167 | Sulfadimidin | 1212 | Tobramisin |
| 1168 | Sulfadoksin | 1213 | Injeksi Tobramisin |
| 1169 | Tablet Sulfadoksin dan Pirimetamin | 1214 | Salep Mata Tobramisin |
| 1170 | Sulfamerazin | 1215 | Tetes Mata Tobramisin |
| 1171 | Sulfametizol | 1216 | Tobramisin untuk Injeksi |
| 1172 | Sulfametoksazol | 1217 | Tolbutamid |
| 1173 | Injeksi Sulfametoksazol dan Trimetoprim | 1218 | Tablet Tolbutamid |
| 1174 | Suspensi Oral Sulfametoksazol dan Trimetoprim | 1219 | Tragakan |
| 1175 | Tablet Kotrimoksazol | 1220 | Tramadol Hidroklorida |
| 1176 | Sulfasetamida | 1221 | Tretinoin |
| 1177 | Sulfasetamida Natrium | 1222 | Gel Tretinoin |
| 1178 | Tetes Mata Sulfasetamida Natrium | 1223 | Krim Tretinoin |
| 1179 | Sumatriptan | 1224 | Triamsinolon |
| 1180 | Sumatriptan Suksinat | 1225 | Triamsinolon Asetonida |
| 1181 | Injeksi Talium ²⁰¹ Tl Klorida | 1226 | Trifluoperazin Hidroklorida |
| 1182 | Talk | 1227 | Triheksifenidil Hidroklorida |
| | | 1228 | Tablet Triheksifenidil Hidroklorida |

| | | | |
|------|--|------|--------------------------------|
| 1229 | Trimetoprim | 1251 | Vankomisin Hidroklorida |
| 1230 | Tablet Trimetoprim | 1252 | Vaselin Kuning |
| 1231 | Tripelenamin Hidroklorida | 1253 | Vaselin Putih |
| 1232 | Tripolidin Hidroklorida | 1254 | Vekuronium Bromida |
| 1233 | Tropikamid | 1255 | Verapamil Hidroklorida |
| 1234 | Tetes Mata Tropikamid | 1256 | Injeksi Verapamil Hidroklorida |
| 1235 | Tuberkulin PPD | 1257 | Tablet Verapamil Hidroklorida |
| 1236 | Tubokurarin Klorida | 1258 | Vinblastin Sulfat |
| 1237 | Vaksin Basil Calmette-Guerin Beku Kering | 1259 | Vinkristin Sulfat |
| 1238 | Vaksin Campak, Hidup | 1260 | Warfarin Kalium |
| 1239 | Vaksin Demam Kuning, Hidup | 1261 | Warfarin Natrium |
| 1240 | Vaksin Difteri dan Tetanus Jerap | 1262 | Tablet Warfarin Natrium |
| 1241 | Vaksin Difteri, Tetanus dan Pertusis Jerap | 1263 | Xilometazolin Hidroklorida |
| 1242 | Vaksin Hepatitis B Asal Plasma Manusia | 1264 | Zidovudin |
| 1243 | Vaksin Kolera | 1265 | Injeksi Zidovudin |
| 1244 | Vaksin Polio Oral, Hidup | 1266 | Kapsul Zidovudin |
| 1245 | Vaksin Polisakarida Meningokokus | 1267 | Larutan Oral Zidovudin |
| 1246 | Vaksin Rabies | 1268 | Tablet Zidovudin |
| 1247 | Vaksin Tetanus Jerap | 1269 | Zink Klorida |
| 1248 | Vaksin Tifus | 1270 | Zink Oksida |
| 1249 | Valsartan | 1271 | Zink Sulfat |
| 1250 | Vanilin | 1272 | Zink Undesilenat |

DAFTAR LAMPIRAN

Persyaratan Umum untuk Uji dan penetapan Kadar

<11> Baku Pembanding Farmakope Indonesia

Peralatan untuk Uji dan Penetapan Kadar

<21> Peralatan Volumetrik

<31> Termometer

<41> Timbangan & Anak Timbangan

Uji secara Mikrobiologi

<51> Uji Batas Mikroba

<61> Uji Efektivitas Pengawet

<65> Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologi

<71> Uji Sterilitas

Uji dan Penetapan secara Biologi

<81> Desain dan Analisa Penetapan Hayati

<91> Penetapan Aktivitas Vitamin B12

<101> Penetapan Golongan Darah ABO Donor

<111> Penetapan Golongan Rh Donor

<121> Penetapan Kadar Kalsium Pantotenat

<131> Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi

<141> Penetapan Potensi Fraksi Faktor VIII

<151> Penetapan Potensi Fraksi Faktor IX

<161> Penetapan Potensi Insulin

<171> Penetapan Potensi Streptokinase

<181> Perangkat Infus dan Transfusi

<191> Uji Daya Hipotensif

<201> Endotoksin Bakteri

- <211> Uji Hemolisin
- <221> Uji Histamin
- <231> Uji Pirogen
- <241> Uji Reaktivitas Biologi secara in-vitro
- <251> Uji Reaktivitas Biologi secara in-vivo

Uji dan Penetapan Kadar secara Kimia

UJI IDENTIFIKASI

- <261> Identifikasi Basa Nitrogen Organik
- <271> Identifikasi Tetrasiklin
- <281> Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis
- <291> Uji Identifikasi Umum

UJI BATAS

- <301> Penetapan Sisa Pemijaran
- <311> Uji Batas 4-epianhidrotetrasiklin
- <315> Uji Batas Aluminium
- <321> Uji Batas Arsen
- <331> Uji Batas Besi
- <342> Uji Batas Etilendioksida dan Dioksan
- <351> Uji Batas Kalsium, Kalium dan Natrium
- <361> Uji Batas Klorida dan Sulfat
- <362> Uji Batas Dimetilanilin
- <371> Uji Batas Logam Berat
- <381> Uji Batas Raksa
- <391> Uji Batas Selenium
- <401> Uji Batas Timbal
- <411> Uji Zat Mudah Terarangkan

UJI DAN PENETAPAN KADAR

- <421> Kadar Zink Oksida dalam Massa Perekat
- <431> Kandungan Antiseptik dalam Pembalut
- <441> Kandungan Zat Antimikroba
- <451> Kapasitas Penetralan asam
- <461> Kelarutan dalam Etanol
- <471> Cemaran Senyawa Organik Mudah Menguap
- <481> Cemaran Umum
- <491> Lemak dan Minyak Lemak
- <501> Pembakaran dengan Labu Oksigen
- <511> Penetapan Kadar Vitamin A
- <521> Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri
- <531> Penetapan Kadar Barbiturat
- <541> Penetapan Kadar Garam Basa Nitrogen Organik

- <551> Penetapan Kadar Gula darah
- <561> Penetapan Kadar Kalsiferol
- <571> Penetapan Kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif
- <581> Penetapan Kadar Nitrogen
- <591> Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah
- <601> Penetapan Kadar Riboflavin
- <611> Penetapan Kadar Zink
- <621> Penetapan Kadar Sineol
- <631> Penetapan Kadar Steroid
- <641> Penetapan Kadar Steroid Tunggal
- <651> Penetapan Kadar Tiamin
- <661> Penetapan Penisilin G
- <671> Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia
- <711> Titrimetri
- <721> Tutup Elastomerik untuk Injeksi
- <731> Uji Bahan Tambahan dalam Vaksin dan Imunosserum

Uji dan Penetapan Kadar secara Fisika

- <741> Analisis Termal
- <751> Bahan Partikulat dalam Injeksi
- <761> Beban Renggang Minimum
- <771> Bobot per Satuan Luas
- <780> Daya Kait Jarum Bedah
- <781> Daya Renggang Benang Bedah
- <791> Daya Rekat

- <801> Diameter Benang Bedah
- <811> Difraksi Sinar-X
- <821> Elastisitas
- <831> Elektroforesis
- <835> Estimasi Distribusi Ukuran Partikel dengan Pengayak Analitik
- <841> Identifikasi Serat
- <851> Indeks Pengembangan
- <861> Isi Minimum
- <871> Jumlah Benang Per Satuan Panjang
- <875> Karbon Organik Total
- <881> Kejernihan dan Warna Larutan
- <891> Kerapatan Serbuk Ruahan dan Serbuk Mampat
- <901> Kesempurnaan Melarut
- <911> Keseragaman Sediaan
- <921> Ketahanan terhadap Air
- <925> Konduktivitas Air
- <931> Kromatografi
- <941> Osmolalitas dan Osmolaritas

<951> Panjang Serat
<961> Pelepasan Obat
<971> Penetapan Batas Flokulasi Vaksin dan Toksin Difteri
<981> Penetapan Bobot Jenis
<991> Penetapan Bobot per mililiter
<1001> Penetapan Indeks Bias
<1011> Penetapan Jarak Destilasi
<1021> Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur
<1031> Penetapan Kadar Air
<1041> Penetapan Kadar Etanol
<1051> Penetapan Kekentalan
<1061> Penetapan Partikel Logam dalam Salep Mata
<1071> Penetapan pH
<1076> Mikroskopi Optik
<1081> Penetapan Rotasi Optik
<1091> Penetapan Sifat Hablur
<1101> Penetapan Suhu Beku
<1111> Penetapan Susut Pemijaran
<1121> Penetapan Susut Pengeringan
<1131> Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah
<1141> Pengayak dan Derajat Halus Serbuk
<1151> Permeabilitas Uap Air
<1161> Polarografi
<1171> Radioaktivitas
<1191> Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya
<1201> Spektrofotometri Massa

<1211> Uji Aerosol
<1221> Uji Daya Serap
<1231> Uji Disolusi
<1241> Uji Salep Mata
<1251> Uji Waktu Hancur
<1261> Volume Terpindahkan
<1271> Wadah
<1281> Uji Kinerja Wadah
<1291> Warna dan Akromisitas
<1301> Zat Larut dalam Air
<1311> Zat Larut dalam Eter

Informasi

<1321> Indikator Biologik untuk Sterilisasi
<1331> Pencucian Peralatan Kaca
<1341> Pengukuran Warna dengan Instrumen
<1342> Penimbangan pada Timbangan Analitik
<1351> Pertimbangan tentang Stabilitas dalam Pemberian Obat
<1352> Praktek Laboratorium Mikrobiologi yang baik
<1353> Prosedur Disolusi: Pengembangan dan validasi
<1371> Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas pada Suatu Sediaan
<1381> Validasi Prosedur dalam Farmakope
<1382> Verifikasi Prosedur dalam Farmakope

MONOGRAFI BARU

1 Albendazol
2 Alendronat Natrium
3 Tablet Asam Alendronat
4 Suspensi Oral Alumina dan Magnesia
5 Tablet Alumina dan Magnesia
6 Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Karbonat
7 Tablet Alumina dan Magnesium Karbonat
8 Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat
9 Tablet Alumina dan Magnesium Trisilikat
10 Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat

11 Tablet Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat
12 Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon
13 Tablet Alumina, Magnesia dan Simetikon
14 Tablet Amitriptilin Hidroklorida
15 Amlodipin Besilat
16 Amodiakuin Hidroklorida
17 Tablet Amodiakuin Hidroklorida
18 Tablet Amoksisilin
19 Tablet Amoksisilin dan Kalium Klavulanat
20 Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral

| | | | |
|----|---|-----|--|
| 21 | Ampisilin dan Sulbaktam untuk Injeksi | 67 | Doksilamin Suksinat |
| 22 | Ampisilin untuk Injeksi | 68 | Enapril Maleat |
| 23 | Tablet Asam Mefenamat | 69 | Tablet Enapril Maleat |
| 24 | Asebutolol Hidroklorida | 70 | Injeksi Epinefrin |
| 25 | Kapsul Asebutolol Hidroklorida | 71 | Injeksi Ergotamin Tartrat |
| 26 | Tablet Asebutolol Hidroklorida | 72 | Tablet Ergotamin Tartrat |
| 27 | Krim Asiklovir | 73 | Tablet Ergotamin Tartrat dan Kofein |
| 28 | Salep Asiklovir | 74 | Tablet Estrogen Terkonyugasi |
| 29 | Tablet Asiklovir | 75 | Etoposida |
| 30 | Astemizol | 76 | Injeksi Etoposida |
| 31 | Tablet Astemizol | 77 | Kapsul Etoposida |
| 32 | Atrakurium Besilat | 78 | Famotidin |
| 33 | Injeksi Atrakurium Besilat | 79 | Tablet Famotidin |
| 34 | Azitromisin | 80 | Feksofenadin Hidroklorida |
| 35 | Azitromisin untuk Injeksi | 81 | Kapsul Feksofenadin Hidroklorida |
| 36 | Azitromisin untuk Suspensi Oral | 82 | Tablet Feksofenadin Hidroklorida |
| 37 | Kapsul Azitromisin | 83 | Felodipin |
| 38 | Tablet Azitromisin | 84 | Tablet Fenilbutazon |
| 39 | Benzokain | 85 | Suspensi Oral Fenitoin |
| 40 | Betahistin Hidroklorida | 86 | Injeksi Fenitoin Natrium |
| 41 | Biperiden | 87 | Fenobarbital Natrium untuk Injeksi |
| 42 | Injeksi Biperiden Laktat | 88 | Fenofibrat |
| 43 | Bisoprolol Fumarat | 89 | Finasterid |
| 44 | Tablet Bisoprolol Fumarat | 90 | Tablet Flufenazin Hidroklorida |
| 45 | Bromheksin Hidroklorida | 91 | Fluoksetin Hidroklorida |
| 46 | Budesonid | 92 | Kapsul Fluoksetin |
| 47 | Buprenorfin Hidroklorida | 93 | Tablet Fluoksetin |
| 48 | Buspiron Hidroklorida | 94 | Gabapentin |
| 49 | Tablet Buspiron Hidroklorida | 95 | Kapsul Gabapentin |
| 50 | Eliksir Deksametason | 96 | Kapsul Gemfibrozil |
| 51 | Injeksi Deksametason | 97 | Tablet Gemfibrozil |
| 52 | Tablet Deksklorfeniramin Maleat | 98 | Krim Gentamisin Sulfat |
| 53 | Larutan Oral Deksklorfeniramin Maleat | 99 | Gliklazida |
| 54 | Injeksi Deslanosida | 100 | Tablet Gliklazida |
| 55 | Didanosin | 101 | Glimepirid |
| 56 | Didanosin untuk Larutan Oral | 102 | Tablet Glimepirid |
| 57 | Tablet Didrogesteron | 103 | Glipizida |
| 58 | Larutan Oral Difenhidramin Hidroklorida | 104 | Tablet Glipizida |
| 59 | Diklofenak Kalium | 105 | Injeksi Haloperidol |
| 60 | Tablet Diklofenak Kalium | 106 | Krim Hidrokinon |
| 61 | Diklofenak Natrium | 107 | Salep Hidrokortison |
| 62 | Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium | 108 | Hiosin Butilbromida |
| 63 | Dobutamin Hidroklorida | 109 | Suspensi Oral Ibuprofen |
| 64 | Tablet Doksisisiklin Hiklat | 110 | Irbesartan |
| 65 | Injeksi Dobutamin | 111 | Tablet Irbesartan |
| 66 | Dobutamin untuk Injeksi | 112 | Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazid |

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 113 | Tablet Isosorbid Dinitrat | 158 | Tablet Leukovorin Kalsium |
| 114 | Tablet Lepas Lambat Isosorbid Dinitrat | 159 | Tablet Levonorgestrel dan Etilin Estradiol |
| 115 | Isosorbid Mononitrat Encer | 160 | Lisinopril |
| 116 | Tablet Isosorbid Mononitrat | 161 | Tablet Lisinopril |
| 117 | Tablet Lepas Lambat Isosorbit Mononitrat | 162 | Kapsul Loperamida Hidroklorida |
| 118 | Injeksi Kafein Sitrat | 163 | Tablet Loperamid Hidroklorida |
| 119 | Kalsitriol | 164 | Loratadin |
| 120 | Injeksi Kalsium Glukonat | 165 | Larutan Oral Loratadin |
| 121 | Tablet Kaptopril | 166 | Tablet Loratadin |
| 122 | Suspensi Oral Karbamazepin | 167 | Losartan Kalium |
| 123 | Karboplatin | 168 | Tablet Losartan Kalium |
| 124 | Karboplatin untuk Injeksi | 169 | Lovastatin |
| 125 | Karvedilol | 170 | Tablet Lovastatin |
| 126 | Tablet Karvedilol | 171 | Suspensi Oral Mebendazol |
| 127 | Ketorolak Trometamin | 172 | Tablet Mebendazol |
| 128 | Injeksi Ketorolak Trometamin | 173 | Tablet Medroksiprogesteron Asetat |
| 129 | Tablet Ketorolak Trometamin | 174 | Meloksikam |
| 130 | Klaritromisin | 175 | Suspensi Oral Meloksikam |
| 131 | Suspensi Oral Klaritromisin | 176 | Tablet Meloksikam |
| 132 | Tablet Klaritromisin | 177 | Metilprednisolon |
| 133 | Tablet Lepas Lambat Klaritromisin | 178 | Meropenem |
| 134 | Klidinium Bromida | 179 | Meropenem untuk Injeksi |
| 135 | Klindamisin untuk Injeksi | 180 | Tablet Metilprednisolon |
| 136 | Klobetasol Propionat | 181 | Larutan Oral Metadon Hidroklorida |
| 137 | Krim Klobetasol Propionat | 182 | Metilprednisolon |
| 138 | Kapsul Klofazimin | 183 | Tablet Metilprednisolon |
| 139 | Klomipramin Hidroklorida | 184 | Mometason Furoat |
| 140 | Kapsul Klomipramin Hidroklorida | 185 | Krim Mometason Furoat |
| 141 | Klopidogrel Bisulfat | 186 | Injeksi Nandrolon Dekanoat |
| 142 | Tablet Klopidogrel Bisulfat | 187 | Injeksi Nandrolon Fenpropionat |
| 143 | Klorambusil | 188 | Natrium Nitroprusida untuk Injeksi |
| 144 | Tablet Klorambusil | 189 | Nevirapin |
| 145 | Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida | 190 | Kapsul Nifedipin |
| 146 | Kapsul Klordiazepoksid Hidroklorida dan Klidinium Bromida | 191 | Suspensi Oral Nevirapin |
| 147 | Injeksi Klorfeniramin Maleat | 192 | Tablet Nevirapin |
| 148 | Injeksi Klorokuin Hidroklorida | 193 | Tablet Nifedipin Lepas Lambat |
| 149 | Sirup Klorpromazin Hidroklorida | 194 | Nimodipin |
| 150 | Tablet Kodein Fosfat | 195 | Krim Nistatin |
| 151 | Tablet Kolkhisin | 196 | Losio Nistatin |
| 152 | Laktosa Monohidrat | 197 | Salep Nistatin |
| 153 | Lamivudin | 198 | Injeksi Nitrogliserin |
| 154 | Lansoprazol | 199 | Ofloksasin |
| 155 | Kapsul Lepas Tunda Lansoprazol | 200 | Tablet Ofloksasin |
| 156 | Leukovorin Kalsium | 201 | Oksitetrasiklin Hidroklorida untuk Injeksi |
| 157 | Injeksi Leukovorin Kalsium | 202 | Oksitosin |

| | | | |
|-----|---|-----|---|
| 203 | Omeprazol | 248 | Tablet Sefadroksil |
| 204 | Kapsul Lepas Tunda Omeprazol | 249 | Sefadroksil untuk Suspensi Oral |
| 205 | Ondansetron Hidroklorida | 250 | Sefaklor |
| 206 | Injeksi Ondansetron | 251 | Kapsul Sefaklor |
| 207 | Tablet Ondansetron | 252 | Sefaklor untuk Suspensi Oral |
| 208 | Pentoksifilin | 253 | Sefaleksin Hidroklorida |
| 209 | Tablet Perfenazin | 254 | Sefaleksin untuk Suspensi Oral |
| 210 | Pirasetam | 255 | Injeksi Sefazolin |
| 211 | Kapsul Piroksikam | 256 | Sefazolin Natrium |
| 212 | Tablet Piroksikam | 257 | Sefiksim |
| 213 | Polimiksin B untuk Injeksi | 258 | Tablet Sefiksim |
| 214 | Tablet Prometazin Hidroklorida | 259 | Sefiksim untuk Suspensi Oral |
| 215 | Pravastatin Natrium | 260 | Sefotaksim Natrium |
| 216 | Tablet Pravastatin Natrium | 261 | Injeksi Sefotaksim |
| 217 | Tablet Prednisolon | 262 | Sefotiam Hidroklorida |
| 218 | Injeksi Prokain Hidroklorida | 263 | Sefotiam untuk Injeksi |
| 219 | Sirup Prometazin Hidroklorida | 264 | Tablet Sefradin |
| 220 | Propofol | 265 | Sefradin untuk Injeksi |
| 221 | Ramipril | 266 | Seftazidim |
| 222 | Injeksi Ranitidin | 267 | Seftazidim untuk Injeksi |
| 223 | Repaglinida | 268 | Injeksi Seftazidim |
| 224 | Tablet Repaglinida | 269 | Seftizoksim Natrium |
| 225 | Ribavirin | 270 | Injeksi Seftizoksim |
| 226 | Kapsul Rifampisin dan Isoniazid | 271 | Seftizoksim untuk Injeksi |
| 227 | Suspensi Oral Rifampisin | 272 | Injeksi Seftriakson |
| 228 | Rifampisin untuk Injeksi | 273 | Seftriakson Natrium |
| 229 | Tablet Rifampisin, Isoniazid dan Pirazinamida | 274 | Seftriakson untuk Injeksi |
| 230 | Tablet Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamida dan Etambutol Hidroklorida | 275 | Sefuroksim Aksetil |
| 231 | Risedronat Natrium | 276 | Tablet Sefuroksim Aksetil |
| 232 | Tablet Risedronat Natrium | 277 | Sefuroksim Natrium |
| 233 | Risperidon | 278 | Sefuroksim untuk Injeksi |
| 234 | Tablet Risperidon | 279 | Tetes Hidung Silometazolin Hidroklorida |
| 235 | Ritonavir | 280 | Simvastatin |
| 236 | Tablet Salbutamol | 281 | Tablet Simvastatin |
| 237 | Sefamandol Nafat | 282 | Siprofloksasin Hidroklorida |
| 238 | Sefamandol Nafat untuk Injeksi | 283 | Tablet Siprofloksasin |
| 239 | Sefepim Hidroklorida | 284 | Sitarabin Steril |
| 240 | Sefepim untuk Injeksi | 285 | Spiramisin |
| 241 | Sefotaksim untuk Injeksi | 286 | Tablet Spironolakton |
| 242 | Sikloserin | 287 | Stavudin |
| 243 | Kapsul Sikloserin | 288 | Kapsul Stavudin |
| 244 | Silostazol | 289 | Stavudin untuk Larutan Oral |
| 245 | Tablet Silostazol | 290 | Streptomisin untuk Injeksi |
| 246 | Sefadroksil | 291 | Sufentanil Sitrat |
| 247 | Kapsul Sefadroksil | 292 | Injeksi Sufentanil Sitrat |
| | | 293 | Sulbaktam Natrium |

| | | | |
|-----|---|-----|-------------------------------|
| 294 | Tablet Sulfadoksin dan Pirimetamin | 307 | Gel Tretionin |
| 295 | Injeksi Sulfametoksazol dan Trimetoprim | 308 | Krem Tretionin |
| 296 | Suspensi Oral Sulfametoksazol dan Trimetoprim | 309 | Tablet Trimetoprim |
| 297 | Sumatriptan | 310 | Valsartan |
| 298 | Sumatriptan Suksinat | 311 | Vankomisin Hidroklorida |
| 299 | Tenoksikam | 312 | Vekuronium Bromida |
| 300 | Tablet Terbutalin Sulfat | 313 | Tablet Warfarin Natrium |
| 301 | Salep mata Tetrasiklin Hidroklorida | 314 | Zidovudin |
| 302 | Injeksi Tobramisin | 315 | Injeksi Zidovudin |
| 303 | Tobramisin untuk Injeksi | 316 | Kapsul Zidovudin |
| 304 | Salep Mata Tobramisin | 317 | Larutan Oral Zidovudin |
| 305 | Tetes Mata Tobramisin | 318 | Tablet Zidovudin Larutan Oral |
| 306 | Tramadol Hidroklorida | | |

LAMPIRAN BARU

- 1 Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologi <65>
- 2 Uji Batas Aluminium <315>
- 3 Uji Batas Etilendioksida dan Dioksan <342>
- 4 Kerapatan Serbuk Ruahan dan Serbuk Mampat <795>
- 5 Estimasi Distribusi Ukuran Partikel dengan Pengayak Analitik <835>
- 6 Karbon Organik Total <875>
- 7 Konduktivitas Air <925>
- 8 Mikroskopik Optik <1076>
- 9 Penimbangan pada Timbangan Analitik <1342>
- 10 Praktek Laboratorium Mikrobiologi yang baik <1352>
- 11 Prosedur Disolusi: Pengembangan dan validasi <1353>
- 12 Validasi Prosedur dalam Farmakope <1381>
- 13 Verifikasi Prosedur dalam Farmakope <1382>

DAFTAR SEDIAAN UMUM FI IV YANG DIHAPUS

- 1 Infus

DAFTAR MONOGRAFI FI IV YANG DIHAPUS

- 1 Lindan
- 2 Temulawak

DAFTAR LAMPIRAN FI IV YANG DIHAPUS

- <341> Uji Batas Dioksan
- <681> Titrasi Bebas Air
- <691> Titrasi Kompleksometri
- <701> Titrasi Nitrimetri

KETENTUAN UMUM

KETENTUAN DAN PERSYARATAN UMUM

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

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

JUDUL

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

STATUS RESMI DAN PENGAKUAN HUKUM

Teks Resmi Farmakope terdiri dari monografi, lampiran dan ketentuan umum.

Monografi Resmi adalah monografi yang tercantum sebagai monografi dalam Farmakope.

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

Monografi resmi meliputi bahan resmi dan sediaan resmi.

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

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

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

KESESUAIAN DENGAN STANDAR

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

Standar monografi, lampiran dan ketentuan umum diberlakukan terhadap bahan tersebut mulai dari proses produksi hingga kadaluwarsa. Spesifikasi produk dan Cara Pembuatan Obat yang Baik (misalnya: inisiasi rancang kualitas), dikembangkan dan diterapkan untuk menjamin kesesuaian bahan dengan standar Farmakope hingga batas waktu kadaluwarsanya dalam kondisi penyimpanan yang sesuai, sehingga setiap bahan resmi yang diuji akan memenuhi kesesuaian dengan standar Farmakope

Pada saat tertentu, standar Farmakope menggunakan prosedur statistik, dengan banyak satuan uji dan juga rancangan prosedur berkelanjutan untuk membantu pengguna membuktikan bahan yang diuji memenuhi standar. Pendekatan terhadap prosedur statistik dimaksudkan untuk membuat simpulan terhadap kelompok unit yang lebih besar, tetapi dalam banyak kasus, pernyataan memenuhi kesesuaian dengan standar Farmakope ditetapkan hanya pada unit yang diuji. Pengulangan, replikasi, pengabaian hasil pencilan data secara statistik ataupun ekstrapolasi hasil terhadap kelompok uji yang lebih luas, seperti halnya frekuensi yang sesuai untuk pengujian bets tidak dinyatakan secara spesifik dalam Farmakope. Frekuensi pengujian dan sampling ditetapkan sesuai kegunaan oleh pengguna lain Farmakope.

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

MONOGRAFI DAN LAMPIRAN

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

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

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

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

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

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

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

KOMPONEN MONOGRAFI

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

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

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

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

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

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

Komposisi bahan dasar dan penyediaan sediaan salep dan supositoria dapat bervariasi untuk mempertahankan kesesuaian konsistensi dalam kondisi iklim yang berbeda, mempertahankan konsentrasi bahan aktif, dan agar ketersediaan hayati, efek terapi dan keamanan sediaan tidak terganggu.

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

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

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

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

Identifikasi Uji di bawah judul Identifikasi pada monografi dimaksudkan sebagai suatu cara untuk membuktikan bahwa bahan yang diperiksa mempunyai identitas yang sesuai dengan yang tertera pada etiket.

Uji identifikasi dalam suatu monografi dapat terdiri dari satu atau lebih prosedur. Ketika uji identifikasi dilakukan, semua persyaratan dari prosedur spesifik harus terpenuhi. Kegagalan suatu bahan untuk memenuhi persyaratan uji *Identifikasi* (misalnya tidak sesuai dengan semua persyaratan prosedur spesifik yang merupakan bagian dari uji) menunjukkan adanya ketidaksesuaian dengan etiket dan/atau palsu.

Penetapan kadar Penetapan kadar untuk sediaan setengah jadi tidak dimaksudkan untuk mengevaluasi sediaan setengah jadi sebelum diserahkan, tetapi berfungsi sebagai uji resmi jika ada pertanyaan atau perdebatan mengenai pemenuhan persyaratan terhadap standar resmi.

Penetapan kadar bahan dan sediaan resmi dicantumkan dalam masing-masing monografi.

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

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

Senyawa Asing dan Cemaran Pengujian terhadap adanya senyawa asing dan cemaran dimaksudkan untuk membatasi senyawa tersebut sampai pada jumlah yang tidak mempengaruhi bahan pada kondisi penggunaan biasa. Pengujian yang tidak tertera pada monografi dan kriteria penerimaan yang sesuai untuk mendeteksi dan

mengendalikan cemaran yang merupakan hasil perubahan dari metode pembuatan atau berasal dari sumber eksternal harus dilaksanakan sebagai uji tambahan dari yang dinyatakan dalam masing-masing monografi.

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

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

Beberapa kategori bahan aktif berikut ini tidak perlu memenuhi uji persyaratan cemaran lain :

- Produk fermentasi dan turunan semi-sintesis
 - Radiofarmaka
 - Produk biologi
 - Produk turunan-bioteknologi
 - Peptida
 - Produk herbal
 - Bahan mentah yang berasal dari tanaman atau hewan
- Bahan yang diketahui bersifat toksik tidak boleh dinyatakan sebagai cemaran lain.

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

Baku Pembanding FI Baku Pembanding FI adalah senyawa yang telah disetujui keabsahan penggunaannya sebagai pembanding dalam pengujian dan penetapan kadar berdasarkan FI (seperti tertera pada *Baku Pembanding Farmakope Indonesia <11>*). Jika suatu pengujian atau penetapan kadar monografi perlu menggunakan baku pembanding dan bukan Baku Pembanding FI, maka dapat digunakan suatu bahan yang memenuhi semua persyaratan dalam monografi. Jika etiket baku pembanding tidak mencantumkan potensi atau kadar tertentu, maka kemurniannya dianggap 100,0% pada penggunaan resmi. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi atau ketentuan umum, penggunaan baku pembanding mengacu pada petunjuk yang tertera pada sertifikat pengujian.

PENGUJIAN DAN PROSEDUR

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

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

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

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

Prosedur pengujian dapat menggunakan bahan yang belum dikeringkan atau dipijarkan dan hasilnya diperhitungkan terhadap bahan yang dikeringkan, dipijarkan atau anhidrat, menggunakan faktor yang diperoleh dari hasil *Penetapan Susut Pengeringan, Sisa Pemijaran* atau *Kadar Air* seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika kandungan air atau senyawa mudah menguap mempengaruhi prosedur, maka lakukan pengeringan bahan sebelum penetapan seperti tertera pada masing-masing monografi.

Istilah “menggunakan zat yang telah dikeringkan” dan tidak ada penjelasan cara pengeringannya, maka digunakan cara seperti tertera pada *Penetapan Susut Pengeringan <731>* atau metode Gravimetri dalam *Penetapan Kadar Air <1031>*.

Apabila dinyatakan “keringkan dalam hampa udara (pengurangan tekanan) di atas pengering”, maka dapat digunakan desikator hampa, piston pengering hampa atau pengering hampa lain yang sesuai.

Pemijaran sampai bobot tetap Kecuali dinyatakan lain “Pemijaran sampai bobot tetap” pemijaran harus dilanjutkan pada suhu $800 \pm 25^\circ$ hingga hasil dua penimbangan berturut-turut berbeda tidak lebih dari 0,50 mg tiap g zat yang digunakan; penimbangan kedua

dilakukan setelah pemijaran kembali pada waktu yang sesuai.

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

Penyiapan larutan

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

Larutan Kecuali dinyatakan lain, semua larutan dibuat dengan air sebagai pelarut. Larutan untuk pengukuran kuantitatif harus dibuat menggunakan zat yang ditimbang atau diukur saksama (lihat bagian *Lebih kurang*).

Pernyataan “(1 dalam 10)” mempunyai arti 1 bagian volume cairan atau 1 bagian bobot zat padat yang harus diencerkan atau dilarutkan dalam sejumlah pengencer atau pelarut yang sesuai untuk membuat bagian atau volume akhir 10.

Kecuali dinyatakan lain pernyataan (20:5:2) berarti campuran beberapa cairan dengan perbandingan volume seperti yang disebutkan.

Penyesuaian larutan Apabila disebutkan kadar tertentu dalam prosedur, larutan dengan normalitas atau molaritas lain dapat digunakan, asal tidak memperbesar kesalahan pengukuran.

Kecuali dinyatakan lain, kadar zat harus disiapkan dalam rentang sepuluh persen (10%) dari nilai yang ditetapkan. Pada kasus khusus dimana prosedur disesuaikan dengan kisaran kerja instrumen, kadar larutan dapat berbeda lebih dari sepuluh persen (10%) dari nilai yang ditetapkan dengan penyesuaian perhitungan. Setiap perubahan harus berada dalam rentang validasi instrumen.

Apabila diperlukan pengaturan pH, baik menggunakan asam maupun basa yang tidak disebutkan kepekatannya, dapat digunakan asam atau basa yang sesuai.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Instrumen Penggunaan instrumen tertentu dalam monografi dapat digantikan instrumen lain dengan prinsip dasar pengoperasian yang sama dan mempunyai

sensitivitas dan ketelitian yang setara atau lebih. Karakteristik ini harus disesuaikan.

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

Pipa Yang dimaksud "diameter" adalah diameter luar.

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

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

HASIL UJI

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

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

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

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

Kesetaraan dalam Prosedur Titrimetri Petunjuk untuk prosedur titrimetri disimpulkan dengan pernyataan bobot zat yang setara dengan tiap ml titran yang telah dibakukan. Dalam pernyataan kesetaraan tersebut, diartikan bahwa jumlah *angka bermakna* dalam kadar titran sesuai dengan jumlah *angka bermakna* pada bobot zat yang ditetapkan. Jika diperlukan, koreksi terhadap perhitungan yang didasarkan pada penetapan blangko dibuat untuk semua penetapan kadar titrimetri.

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

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

| Ilustrasi Nilai Pembulatan Numerik sebagai Perbandingan dengan Persyaratan | | | |
|--|-------------------------------|----------------------------|----------------------|
| Persyaratan Farmakope | Nilai yang belum dibulatkan | Hasil pembulatan | Kesesuaian |
| Batas penetapan kadar $\geq 98,0\%$ | 97,96% 97,92% 97,95% | 98,0% 97,9% 98,0% | Ya Tidak Ya |
| Batas penetapan kadar $\leq 101,5\%$ | 101,55% 101,46% 101,45% | 101,6% 101,5% 101,5% | Tidak Ya Ya |
| Uji batas $\leq 0,02\%$ | 0,025% 0,015% 0,027% | 0,03% 0,02% 0,03% | Tidak Ya Tidak |
| Uji batas ≤ 3 bpj | 3,5 bpj 3,4 bpj 2,5 bpj | 4 bpj 3 bpj 3 bpj | Tidak Ya Ya |

ISTILAH DAN DEFINISI

Singkatan

BPFI : Baku Perbandingan Farmakope Indonesia

LK : Larutan Kolorimetri

LP : Larutan Pereaksi

LV : Larutan Volumetrik yang telah dibakukan sesuai dengan petunjuk yang tertera dalam monografi atau *Pereaksi, Indikator, dan Larutan*.

P : Pereaksi

Lebih kurang Pernyataan “Lebih kurang” menunjukkan kuantitas dalam rentang 10%. Jika pengukuran dinyatakan dengan “diukur saksama” atau “ditimbang saksama” ikuti pernyataan dalam *Peralatan Volumetri* <31> dan *Timbangan dan Anak Timbangan* <41>.

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

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

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

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

Logaritma Yang dimaksud adalah bilangan dasar 10.

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

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

Bau Pernyataan “tidak berbau”, “praktis tidak berbau”, “berbau khas lemah” atau lainnya, ditetapkan dengan pengamatan setelah bahan terkena udara selama 15 menit. Waktu 15 menit dihitung setelah wadah yang berisi tidak lebih dari 25 g bahan dibuka. Untuk wadah yang berisi lebih dari 25 g bahan penetapan dilakukan setelah lebih kurang 25 g bahan dipindahkan ke dalam cawan penguap 100 ml. Bau yang disebutkan hanya bersifat deskriptif dari bahan yang bersangkutan.

Persen Digunakan tanpa kualifikasi berarti:

- Untuk campuran padat dan semi padat, persen b/b
- Untuk larutan atau suspensi padatan dalam cairan, persen b/v
- Untuk larutan cairan dalam cairan, persen v/v
- Untuk larutan gas dalam cairan, persen b/v

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

Persentase Kadar Persentase kadar dinyatakan sebagai berikut:

- Persen bobot dalam bobot (b/b) adalah jumlah g zat terlarut dalam 100 g larutan
- Persen bobot dalam volume (b/v) adalah jumlah g zat terlarut dalam 100 ml larutan

- Persen volume dalam volume (v/v) adalah jumlah ml zat terlarut dalam 100 ml larutan.

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

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

Bobot Jenis Adalah bobot suatu zat di udara pada suhu 25° dibagi dengan bobot volume air yang setara pada suhu sama.

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

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

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

Air

Air sebagai bahan dalam produk resmi Sebagai bahan dalam produk resmi, harus memenuhi persyaratan air yang sesuai dengan monografi.

Air dalam prosedur Farmakope Kecuali dinyatakan lain, harus digunakan "Air Murni". Definisi untuk *Air kemurnian tinggi* dan *Air Bebas Karbondioksida* tercantum dalam *Wadah* <1271>.

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

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

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

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

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

| | |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| Bq = Becquerel | dl = desiliter |
| kBq = kilobecquerel | l = liter |
| MBq = megabecquerel | ml = mililiter ^f |
| GBq = gigabecquerel | µl = mikroliter |
| Ci = Curie | Eq = gram ekuivalen |
| mCi = milicurie | mEq = miliekuivalen |
| µCi = mikrocurie | mol = gram molekul (mol) |
| nCi = nanocurie | Da = dalton (massa molekul relatif) |
| m = meter | mmol = milimol |
| dm = desimeter | Osmol = osmol |
| cm = sentimeter | mOsmol = miliosmol |
| mm = milimeter | Hz = hertz |
| µm = mikrometer | kHz = kilohertz |
| nm = nanometer ^a | MHz = megahertz |
| kg = kilogram | V = volt |
| g = gram | MeV = Mega elektron volt |
| mg = miligram | keV = Kilo elektron volt |
| mcg; µg = mikrogram ^b | mV = mili volt |
| ng = nanogram | Pa = pascal |
| pg = pikogram | kPa = kilopascal |
| fg = femtogram | g = gravitasi (dalam sentrifus) |

^a Sebelumnya digunakan simbol mµ (milimikro)

^b Lambang µg digunakan dalam Farmakope untuk menyatakan mikrogram, tetapi mikrogram juga menggunakan penandaan "mcg" pada pembuatan resep. Sedangkan "gamma", dilambangkan dengan "γ", sering dipakai sebagai penandaan mikrogram dalam pustaka biokimia.

^f Satu mililiter (ml) yang digunakan setara dengan satu sentimeter kubik (cc).

WADAH DAN PENYIMPANAN

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

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

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

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

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

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

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

Wadah tidak tembus cahaya Harus dapat melindungi isi dari pengaruh cahaya, dibuat dari bahan khusus yang mempunyai sifat menahan cahaya atau dengan melapisi wadah tersebut. Wadah yang bening dan tidak berwarna atau wadah yang tembus cahaya dapat dibuat tidak tembus cahaya dengan cara memberi pembungkus yang buram. Dalam hal ini pada etiket harus disebutkan bahwa pembungkus buram diperlukan sampai isi dari wadah habis diminum atau digunakan untuk keperluan lain.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lemari pembeku Menunjukkan ruangan dengan suhu dipertahankan secara termostatik antara -20° dan -10° .

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

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

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

Suhu Ruang Adalah suhu pada ruang kerja tidak lebih dari 30° .

Suhu Ruang Terkendali Adalah suhu yang dipertahankan secara termostatik antara 20° dan 25°, dengan toleransi penyimpangan antara 15° dan 30° hingga rata-rata suhu kinetik tidak lebih dari 25°, berdasarkan pengalaman di apotek, rumah sakit, dan gudang. Jika suhu kinetik rata-rata tetap pada rentang yang diperbolehkan, lonjakan suhu hingga 40° diperbolehkan selama tidak lebih dari 24 jam dengan didukung data stabilitas.

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

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

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

Hangat Adalah kondisi suhu antara 30° dan 40°.

Panas Berlebih Adalah kondisi suhu di atas 40°.

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

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

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

Penandaan Ditujukan kepada seluruh etiket dan tulisan, cetakan, atau grafik yang terdapat pada wadah langsung bahan atau pada kemasan atau bungkus lainnya kecuali wadah pemindahan lainnya. Etiket diartikan sebagai bagian dari penandaan pada wadah langsung.

Wadah pengangkutan yang mengandung zat tunggal, kecuali wadah tersebut juga merupakan wadah langsung atau bagian luar dari kemasan diberi etiket dengan identitas minimum dari produk (kecuali untuk bahan yang dikendalikan) terdiri dari: nomor lot, waktu kadaluwarsa, kondisi penyimpanan dan distribusi.

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

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

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

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

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

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

Penandaan Sediaan Parenteral dan Topikal Harus menyatakan semua nama zat yang ditambahkan (Zat aktif, zat tambahan, eksipien) seperti tertera pada *Bahan tambahan* juga harus dicantumkan jumlah atau perbandingan, kecuali untuk zat yang ditambahkan untuk

mengatur pH atau isotonis. Pada etiket hanya disebutkan nama dan tujuan penambahan zat tersebut.

Penandaan Sediaan Elektrolit Kadar dan dosis elektrolit untuk terapi pengganti (contohnya Natrium Klorida atau Kalium Klorida) harus dinyatakan pada etiket dalam miliekuivalen (mEq). Etiket juga harus menyatakan kadar dalam bobot atau persen.

Penandaan Etanol Kandungan etanol dalam cairan harus dinyatakan pada etiket dalam persen (v/v) C₂H₅OH.

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

Waktu Kedaluwarsa Etiket sediaan resmi harus mencantumkan waktu kadaluwarsa. Waktu kadaluwarsa harus dapat dibaca oleh setiap orang pada kondisi pemakaian biasa. Waktu kadaluwarsa harus mudah dimengerti dan ditunjukkan secara jelas dengan latar belakang yang kontras atau dicetak timbul (contoh: "EXP 6/08", "Exp.Juni 08", atau Expires 6/08"). Monografi beberapa sediaan menyatakan waktu kadaluwarsa harus dicantumkan pada etiket. Jika tidak ada persyaratan khusus pada masing-masing monografi sediaan, etiket harus menunjukkan waktu kadaluwarsa pada sediaan dan kemasan tersebut.

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

Jika pada bahan resmi dipersyaratkan waktu kadaluwarsa, bahan tersebut harus diracik sebelum waktu kadaluwarsa yang tertera pada etiket tersebut. Waktu boleh digunakan adalah batas waktu setelah tanggal tersebut sediaan tidak boleh digunakan lagi.

Penyedia obat (dispenser) harus mencantumkan "waktu boleh digunakan" pada etiket obat yang diserahkan kepada pasien berdasarkan informasi waktu kadaluwarsa. Waktu boleh digunakan tidak boleh melebihi waktu kadaluwarsa.

Untuk bahan yang harus dikonstitusi terlebih dahulu, waktu kadaluwarsa untuk sediaan yang telah dikonstitusi harus dinyatakan pada etiket.

Untuk semua bentuk sediaan, dalam menentukan masa simpan yang sesuai oleh pasien, setelah penyerahan oleh penyedia obat harus diperhitungkan faktor-faktor tambahan seperti sifat bahan, wadah dari pabrik dan waktu kadaluwarsa, karakteristik kemasan, jangka waktu terapi dan kondisi penyimpanan oleh pasien yang sangat mungkin tidak memenuhi syarat.

Penyedia obat harus mencantumkan "waktu boleh digunakan" dalam etiket wadah dosis ganda, untuk membatasi penggunaan oleh pasien.

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

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

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

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

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

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

SEDIAAN UMUM

AEROSOL

Aerosol

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

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

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

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

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

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

Propelan Dalam sistem aerosol propelan memberi tekanan yang dibutuhkan untuk mengeluarkan bahan dari wadah, dan dalam kombinasi dengan komponen lain, mengubah bahan ke bentuk fisik yang diinginkan. Secara umum propelan diklasifikasikan sebagai gas yang dicairkan atau gas dimampatkan; umumnya mempunyai tekanan atau gas dimampatkan; umumnya mempunyai

tekanan uap lebih besar dari tekanan atmosfer. Menurut definisi ini propelan meliputi berbagai hidrokarbon, khususnya turunan fluoroklorometana dan etana, hidrokarbon dengan bobot molekul rendah seperti butana dan pertana dan gas mampat seperti karbon dioksida, nitrogen dan nitrosa. Campuran propelan sering digunakan untuk memperoleh karakteristik tekanan, pelepasan dan semprotan yang diinginkan. Sistem propelan yang baik harus mempunyai tekanan uap yang tepat sesuai dengan komponen aerosol lainnya.

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

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

Wadah Wadah aerosol biasanya dibuat dari kaca, plastik atau logam, atau kombinasi bahan-bahan ini. Wadah kaca harus dirancang teliti untuk memberikan keamanan tekanan maksimum dan tahan tekanan. Plastik dapat digunakan untuk melapisi wadah kaca guna meningkatkan karakteristik keamanan atau untuk melapisi wadah logam guna memperbaiki daya tahan terhadap korosi dan memperbesar stabilitas formula. Logam yang sesuai meliputi baja tahan karat, aluminium dan baja yang dilapis timah.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EMULSI

Emulsion

Emulsi adalah sistem dua fase, yang salah satu cairannya terdispersi dalam cairan yang lain, dalam bentuk tetesan kecil. Jika minyak yang merupakan fase terdispersi dan larutan air merupakan fase pembawa, sistem ini disebut emulsi minyak dalam air.

Sebaliknya, jika air atau larutan air yang merupakan fase terdispersi dan minyak atau bahan seperti minyak merupakan fase pembawa, sistem ini disebut emulsi air dalam minyak. Emulsi dapat distabilkan dengan penambahan bahan pengemulsi yang mencegah koalesensi, yaitu penyatuan tetes kecil menjadi tetesan besar dan akhirnya menjadi satu fase tunggal yang memisah. Bahan pengemulsi (surfaktan) menstabilkan dengan cara menempati antar permukaan antara tetesan dan fase eksternal, dan dengan membuat batas fisik di sekeliling partikel yang akan berkoalesensi. Surfaktan juga mengurangi tegangan antar permukaan antara fase, sehingga meningkatkan proses emulsifikasi selama pencampuran.

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

Konsistensi emulsi sangat beragam, mulai dari cairan yang mudah dituang hingga krim setengah padat. Umumnya krim minyak dalam air dibuat pada suhu tinggi, berbentuk cair pada suhu ini, kemudian didinginkan pada suhu kamar, dan menjadi padat akibat terjadinya solidifikasi fase internal. Dalam hal ini, tidak diperlukan perbandingan volume fase internal terhadap volume fase eksternal yang tinggi untuk menghasilkan sifat setengah padat, misalnya krim asam stearat atau krim pembersih adalah setengah padat dengan fase internal hanya 15%. Sifat setengah padat emulsi air dalam minyak, biasanya diakibatkan oleh fase eksternal setengah padat.

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

Kesulitan muncul pada pengawetan sistem emulsi, sebagai akibat memisahkannya bahan antimikroba dari fase air yang sangat memerlukannya, atau terjadinya kompleksasi dengan bahan pengemulsi yang akan mengurangi efektivitas. Karena itu, efektivitas sistem pengawetan harus selalu diuji pada sediaan akhir.

Pengawet yang biasa digunakan dalam emulsi adalah metil-, etil-, propil-, dan butil-paraben, asam benzoat, dan senyawa amonium kuaterner.

EKSTRAK DAN EKSTRAK CAIR **Extract and Fluidextract**

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

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

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

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

Ekstrak cair dapat dibuat dari ekstrak yang sesuai.

GEL **Gel**

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

Gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang tersebar serba sama dalam suatu cairan sedemikian hingga tidak terlihat adanya ikatan antara molekul makro yang terdispersi dan cairan. Gel fase tunggal dapat dibuat dari makromolekul sintetik (misalnya *Karbomer*) atau dari gom alam (misalnya *Tragakan*). Sediaan tragakan disebut juga musilago.

Walaupun gel-gel ini umumnya mengandung air, etanol dan minyak dapat digunakan sebagai fase pembawa. Sebagai contoh, minyak mineral dapat dikombinasi dengan resin polietilena untuk membentuk dasar salep berminyak.

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

IMUNOSERUM **Imunosera**

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

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

Dapat ditambahkan pengawet antimikroba yang sesuai dan ditambahkan serba sama bila sediaan dikemas dalam dosis ganda. Sediaan akhir steril dibagi secara aseptik dalam wadah steril dan ditutup kedap untuk menghindari kontaminasi. Alternatif lain, setelah sediaan dibagikan dalam wadah steril dapat dibekukeringkan untuk mengurangi kadar air hingga tidak lebih dari 1,0% b/b. Kemudian wadah ditutup kedap dalam hampa udara atau diisi gas nitrogen bebas oksigen atau gas inert lain yang sesuai sebelum ditutup kedap; pada setiap kasus wadah ditutup kedap sedemikian rupa untuk meniadakan kontaminasi. Imunoserum direkonstitusi segera sebelum digunakan.

Imunoserum yang diperoleh dengan perlakuan enzim dan pengendapan fraksi paling stabil pada pH 6,0. Metode pembuatan imunoserum sedemikian rupa sehingga kehilangan aktivitas tidak lebih dari 5% per tahun bila disimpan pada pH 6,0 pada suhu 20° dan tidak lebih dari 20% per tahun bila disimpan pada suhu 37°.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IMPLAN

Implant

Implan atau pelet adalah sediaan dengan massa padat steril berukuran kecil, berisi obat dengan kemurnian tinggi (dengan atau tanpa eksipien), dibuat dengan cara pengempaan atau pencetakan. Implan atau pelet dimaksudkan untuk ditanam di dalam tubuh (biasanya secara subkutan) dengan tujuan untuk memperoleh pelepasan obat secara berkesinambungan

dalam jangka waktu lama. Implan ditambahkan dengan bantuan injektor khusus yang sesuai atau dengan sayatan bedah. Bentuk sediaan ini digunakan untuk pemberian hormon seperti testosteron atau estradiol. Sediaan ini dikemas masing-masing dalam vial atau lembaran kertas timah steril.

INHALASI

Inhalation

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

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

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

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

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

IRIGASI

Irrigation

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

KAPSUL Capsule

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

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

Dalam praktek pelayanan resep di apotik, kapsul cangkang keras dapat diisi dengan tangan; cara ini memilih obat tunggal atau campuran dengan dosis tepat yang paling baik bagi setiap pasien. Fleksibilitas ini merupakan kelebihan kapsul cangkang keras

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

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

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

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

Formulasi serbuk sering dapat dibuat melalui pencampuran kering, sedangkan formulasi ruah membutuhkan densifikasi dengan teknik rol atau teknik granulasi lain yang sesuai.

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

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

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

Kapsul cangkang lunak tersedia dalam berbagai bentuk dan ukuran, dan dibentuk, diisi serta dilekatkan dengan menggunakan mesin yang sama; khususnya dengan proses berputar, mekipun dapat juga digunakan suatu proses lempeng atau proses turun naik. Kapsul cangkang lunak dapat juga diproduksi melalui proses

gelembung yang membentuk kapsul sferik tanpa lekukan. Dengan peralatan yang sesuai, serbuk dan zat padat kering lain dapat diisikan ke dalam kapsul cangkang lunak.

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

Kapsul lepas tunda

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

Kapsul lepas lambat

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

KRIM Cream

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

LARUTAN Solution

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

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

Larutan oral larutan oral adalah sediaan cair yang dibuat untuk pemberian oral, mengandung satu atau lebih zat dengan atau tanpa bahan pengaroma, pemanis atau pewarna yang larut dalam air atau campuran kosolven-air. Larutan oral dapat diformulasikan untuk diberikan langsung secara oral kepada pasien atau dalam bentuk lebih pekat yang harus diencerkan lebih dulu sebelum diberikan. Penting untuk diketahui bahwa pengenceran larutan oral dengan air yang mengandung kosolven seperti etanol, dapat menyebabkan pengendapan bahan terlarut. Jika terdapat kosolven, pengenceran larutan pekat perlu berhati-hati. Sediaan zat padat atau campuran zat padat yang harus dilarutkan dalam pelarut sebelum diberikan

secara oral disebut "... untuk *Larutan Oral*", misalnya : *Kalium Klorida untuk Larutan Oral*.

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

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

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

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

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

Larutan Optalmik Seperti tertera pada *Ophthalmicae Praeparationes*.

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

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

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

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

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

Cara maserasi Maserasi bahan obat dengan 750 ml pelarut atau campuran pelarut tertentu dalam wadah yang dapat ditutup, dan letakkan ditempat hangat. Diamkan selama 3 hari, sambil sering dikocok atau hingga terlarut. Pindahkan campuran ke dalam penyaring, dan jika sebagian besar dari cairan telah mengalir keluar, cuci residu pada penyaringan dengan sejumlah pelarut atau campuran pelarut tertentu secukupnya, kumpulkan filtrat, hingga diperoleh 1000 ml tingtur.

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

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

senyawa aromatik, dengan atau tanpa menggunakan bahan pendispersi.

Air aromatik perlu disimpan terlindung cahaya dan panas berlebih.

PASTA

Paste

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

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

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

PLESTER

Plaster

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

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

SEDIAAN OBAT MATA Ophthalmic Preparation

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

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

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

Vaselin merupakan dasar salep mata yang banyak digunakan. Beberapa bahan dasar salep yang dapat menyerap, bahan dasar yang mudah dicuci dengan air dan bahan dasar larut dalam air dapat digunakan untuk obat yang larut dalam air. Bahan dasar salep seperti ini memungkinkan dispersi obat larut air yang lebih baik, tetapi tidak boleh menyebabkan iritasi pada mata.

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

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

dengan larutan *natrium klorida P 2,0%* tanpa gangguan nyata.

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

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

Pembuatan obat mata dengan sistem dapar mendekati pH fisiologis dapat dilakukan dengan mencampurkan secara aseptik larutan obat steril dengan larutan dapar steril. Walaupun demikian, perlu diperhatikan mengenai kemungkinan berkurangnya kestabilan obat pada pH yang lebih

tinggi, pencapaian dan pemeliharaan sterilitas selama proses pembuatan.

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

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

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

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

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

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

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

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

Suspensi Suspensi obat mata adalah sediaan cair steril yang mengandung partikel-partikel yang terdispersi dalam cairan pembawa untuk pemakaian pada mata seperti yang tertera pada *Suspensi*. Obat dalam suspensi harus dalam bentuk termikronisasi agar

tidak menimbulkan iritasi dan atau goresan pada kornea. Suspensi obat mata tidak boleh digunakan bila terjadi massa yang mengeras atau penggumpalan.

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

SERBUK Powder

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

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

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

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

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

SUPOSITORIA

Suppositoria

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

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

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

Perkiraan bobot suppositoria yang dibuat dengan lemak coklat, dijelaskan dibawah ini. Suppositoria yang dibuat dari bahan dasar lain, bobotnya bervariasi dan umumnya lebih berat dari pada bobot yang disebutkan dibawah ini.

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

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

Suppositoria dengan bahan dasar lemak coklat harus disimpan dalam wadah tertutup baik, sebaiknya pada suhu dibawah 30° (suhu kamar terkontrol).

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

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

Suppositoria ini harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya pada suhu dibawah 35°.

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

Suppositoria dengan Bahan Dasar Surfaktan Beberapa surfaktan nonionik dengan sifat kimia

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

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

SUSPENSI Suspension

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

Suspensi yang dinyatakan untuk digunakan dengan cara tertentu harus mengandung zat antimikroba yang sesuai untuk melindungi kontaminasi bakteri, ragi dan jamur seperti yang tertera pada *Emulsi* dengan beberapa pertimbangan penggunaan pengawet antimikroba juga berlaku untuk suspensi. Sesuai sifatnya, partikel yang terdapat dalam suspensi dapat mengendap pada dasar wadah bila dibiarkan.

Pengendapan seperti ini dapat mempermudah pengerasan dan pemadatan sehingga sulit terdispersi kembali, walaupun dengan pengocokan. Untuk mengatasi masalah tersebut, dapat ditambahkan zat yang sesuai untuk meningkatkan kekentalan dan bentuk gel suspensi seperti tanah liat, surfaktan, poliol, polimer atau gula. Yang sangat penting adalah bahwa suspensi harus dikocok baik sebelum digunakan untuk menjamin distribusi bahan padat yang merata dalam pembawa, hingga menjamin keseragaman dan dosis yang tepat. Suspensi harus disimpan dalam wadah tertutup rapat.

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

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

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

Suspensi optalmik Seperti tertera pada *Ophthalmicae Praeparationes*.

SALEP Ointment

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

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

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

Dasar salep serap Dasar salep serap ini dapat dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok pertama terdiri atas dasar salep yang dapat bercampur dengan air

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

Dasar salep yang dapat dicuci dengan air Dasar salep ini adalah emulsi minyak dalam air antara lain *Salep hidrofilik* dan lebih tepat disebut "Krim" (lihat *Cremores*). Dasar ini dinyatakan juga sebagai "dapat dicuci dengan air" karena mudah dicuci dari kulit atau dilap basah, sehingga lebih dapat diterima untuk dasar kosmetik. Beberapa bahan obat dapat menjadi lebih efektif menggunakan dasar salep ini daripada *Dasar salep hidrokarbon*. Keuntungan lain dari dasar salep ini adalah dapat diencerkan dengan air dan mudah menyerap cairan yang terjadi pada kelainan dermatologik.

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

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

TABLET

Tablet

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

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

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

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

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

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

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

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

Tablet hisap (Lozenges) Tablet Hisap adalah sediaan padat mengandung satu atau lebih bahan obat, umumnya dengan bahan dasar beraroma dan manis, yang dapat membuat tablet melarut atau hancur

perlahan dalam mulut. Tablet dibuat dengan cara tuang (dengan bahan dasar gelatin dan atau sukrosa yang dilelehkan atau sorbitol) atau dengan cara kempa tablet menggunakan bahan dasar gula. Tablet hisap tuang kadang-kadang disebut sebagai pastiles, sedangkan tablet hisap kempa disebut sebagai troches. Tablet umumnya ditujukan untuk mengobati iritasi lokal atau infeksi mulut atau tenggorokan, tetapi dapat juga mengandung bahan aktif yang ditujukan untuk absorpsi sistemik setelah ditelan.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tablet salut biasa Umumnya tablet disalut dengan gula dari suspensi dalam air mengandung serbuk yang tidak larut seperti pati, kalsium karbonat, talk atau titanium dioksida, yang disuspensikan dengan gom akasia atau gelatin. Untuk tujuan identifikasi dan nilai estetik, zat penyalut bagian luar dapat diwarnai. Tablet yang sudah disalut, dilapisi dengan larutan malam yang encer dalam pelarut seperti kloroform atau campuran serbuk. Penyalut tahan air berisi zat seperti selak atau selulosa asetat ftalat dalam pelarut yang tidak mengandung air sering digunakan sebelum tablet gula. Jumlah penyalut yang berlebihan harus dihindarkan. Kelemahan dari penyalutan dengan gula antara lain waktu penyalutan lama, perlu penyalut tahan air. Hal ini dapat memperlambat disolusi dan

memperbesar bobot tablet sehingga menyebabkan penggunaan salut selaput lebih dapat diterima. Zat penyalut selaput berisi zat yang larut atau terdispersi dalam air seperti hidroksi-propil metilselulosa, metilselulosa, hidroksi-propil selulosa, natrium karboksimetil selulosa, dan campuran selulosa asetat ftalat dan polietilen glikol dalam pelarut yang tidak mengandung air atau mengandung air. Penguapan pelarut akan meninggalkan lapisan tipis yang langsung melekat pada tablet sehingga bentuk aslinya dapat dipertahankan, termasuk penandaan untuk identifikasi.

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

VAKSIN Vaccine

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

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

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

Kemampuan menimbulkan imunitas vaksin dapat ditingkatkan dengan penyerapan pada aluminium fosfat, aluminium hidroksida, kalsium fosfat atau bahan jerap lain seperti yang tertera pada monografi. Zat jerap dibuat dalam kondisi yang dapat memberikan bentuk fisik dan sifat jerap yang tepat. Jika vaksin dikemas dalam wadah dosis ganda, kecuali dinyatakan lain dalam monografi, dapat ditambahkan pengawet antimikroba yang sesuai selain antibiotik

pada vaksin steril dan vaksin inaktif dan penambahannya secara bervariasi. Pengawet antimikroba tidak ditambahkan pada sediaan vaksin yang akan dikeringkan.

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

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

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

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

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

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

Vaksin Virus dan Riketsia Vaksin virus dan riketsia adalah suspensi virus atau riketsia yang ditumbuhkan dalam telur berembrio, dalam biakan sel atau dalam jaringan yang sesuai dan mengandung virus atau riketsia hidup atau yang inaktif atau komponen

imunogeniknya. Umumnya tersedia dalam bentuk sediaan beku kering.

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

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

Vaksin campuran Vaksin campuran adalah campuran dua atau lebih vaksin.

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

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

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

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

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

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

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

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

MONOGRAFI

AGAR

Agar-Agar

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

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

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

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

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

Identifikasi

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

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

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

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

Zat tidak larut Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Pada 5 g zat yang telah diserbuk dan diayak dengan pengayak nomor 270, tambahkan 100 ml air dan 14 ml *asam klorida 2 M*, dididihkan perlahan-lahan selama 15 menit, sambil sering diaduk. Saring selagi panas melalui penyaring kaca

masir, cuci sisa dengan air panas dan keringkan pada suhu 100° - 105°.

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

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

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SERBUK AGAR

Pulvis Agar

Serbuk Agar adalah agar dalam bentuk serbuk.

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

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AIR MURNI

Purified Water

H₂O

BM 18,02

Air Murni adalah air yang memenuhi persyaratan air minum, yang dimurnikan dengan cara destilasi, penukar ion, osmosis balik atau proses lain yang sesuai. Tidak mengandung zat tambahan lain.

[Catatan Air Murni digunakan untuk pembuatan sediaan-sediaan. Bila digunakan untuk sediaan steril, selain untuk sediaan parenteral, air harus memenuhi persyaratan Uji Sterilitas <71>, atau gunakan air murni steril yang dilindungi terhadap kontaminasi mikroba. Tidak boleh menggunakan Air Murni untuk sediaan parenteral. Untuk keperluan ini gunakan Air untuk

Injeksi, Air untuk Injeksi Bakteriostatik atau Air Steril untuk Injeksi.]

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; tidak berbau.

pH <1071> 5,0 - 7,0; lakukan penetapan secara potensiometrik pada larutan yang ditambahkan 0,30 ml larutan *kalium klorida P* jenuh pada 100 ml zat uji.

Klorida Pada 100 ml tambahkan 5 tetes *asam nitrat P* dan 1 ml *perak nitrat LP*: tidak terjadi opalesensi.

Sulfat Pada 100 ml tambahkan 1 ml *barium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan.

Amonia Tidak lebih dari 0,3 bpj; pada 100 ml tambahkan 2 ml *kalium raksa(II) iodida alkalis P* segera terbentuk warna kuning yang tidak lebih gelap dari *Air dengan kemurnian tinggi* seperti tertera pada *Pereaksi* dalam *Wadah* <1271> yang ditambahkan 30 µg NH₃.

Kalsium Pada 100 ml tambahkan 2 ml *amonium oksalat P*: tidak terjadi kekeruhan.

Karbon dioksida Pada 25 ml tambahkan 25 ml *kalsium hidoksida LP*: campuran tetap jernih.

Logam berat <371> Pada 40 ml Air Murni atur pH antara 3,0 - 4,0 dengan penambahan *asam asetat I N* (gunakan kertas indikator dengan rentang pH pendek), tambahkan 10 ml *hidrogen sulfida LP* yang dibuat segar dan diamkan selama 10 menit; jika diamati dengan arah tegak lurus dengan dasar putih, warna cairan tidak lebih tua dari warna campuran 50 ml air murni dengan *asam asetat I N* dalam jumlah yang sama.

Zat mudah teroksidasi Pada 100 ml tambahkan 10 ml *asam sulfat 2 N*, tambahkan hingga mendidih. Tambahkan 0,1 ml *kalium permanganat 0,1 N*, dididihkan selama 10 menit: warna merah muda tidak hilang sempurna.

Zat padat total Tidak lebih dari 0,001%; uapkan 100 ml di atas tangas uap hingga kering, keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam.

Kemurnian bakteriologi Memenuhi syarat air minum.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AIR STERIL UNTUK INJEKSI **Sterile Water for Injections**

Air Steril untuk Injeksi adalah *Air Murni* yang disterilkan dan dikemas dengan cara yang sesuai. Tidak mengandung bahan anti mikroba atau bahan tambahan lainnya.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; tidak berbau.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak boleh lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per ml, menggunakan *Endotoksin BPFi* sebagai pembanding.

Klorida Pada 20 ml zat uji dalam tabung pembanding warna tambahkan 5 tetes *asam nitrat P* dan 1 ml *perak nitrat LP* dan campur perlahan: terjadi kekeruhan dalam waktu 10 menit dan tidak lebih keruh dari 20 ml *Air dengan kemurnian tinggi* seperti tertera pada *Pereaksi* dalam *Wadah* <1271> yang mengandung 10 µg Cl (0,5 bpj), diamati dengan arah tegak lurus dengan dasar gelap dengan cahaya yang masuk dari samping.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

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

Amonia Lakukan penetapan sebagai berikut: Untuk *Air Steril untuk Injeksi* dalam wadah dengan volume kurang dari 50 ml, encerkan 50 ml dengan 50 ml *Air dengan kemurnian tinggi* seperti tertera pada *Pereaksi* dalam *Wadah* <1271> dan gunakan larutan ini sebagai larutan uji. Untuk volume 50 ml atau lebih gunakan 100 ml *Air Steril untuk Injeksi* sebagai larutan uji. Pada 100 ml larutan uji tambahkan 2 ml *kalium raksa(II) iodida alkalis LP*: segera terjadi warna kuning yang tidak lebih gelap dari *Air dengan kemurnian tinggi* yang ditambahkan 30 µg NH₃ (0,6 bpj untuk *Air Steril untuk Injeksi* untuk wadah dengan volume kurang dari 50 ml; 0,3 bpj untuk wadah dengan volume 50 ml atau lebih).

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

Zat padat total Tidak lebih dari 0,004%; untuk *Air Steril untuk Injeksi* dengan kemasan kurang dari 30 ml; tidak lebih dari 0,003% untuk kemasan 30 ml atau lebih, tetapi kurang 100 ml; tidak lebih dari 0,002% untuk kemasan 100 ml atau lebih; lakukan penetapan seperti tertera pada *Zat padat total* dalam *Air Murni*.

Syarat lain Memenuhi uji *pH*, *Sulfat*, *Kalsium*, *Karbon dioksida* dan *Logam berat* seperti tertera pada *Air Murni*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, dari kaca atau plastik, tidak lebih besar dari 1 liter. Wadah kaca sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

AKAR IPEKA *Ipecacuanhae Radix*

Akar Ipeka adalah pangkal batang dan akar kering *Cephaelis acuminata* Karsten atau *Cephaelis ipecacuanha* (Brotero) A. Richard (familia Rubiaceae) mengandung tidak kurang dari 2,0% alkaloid total larut dalam eter dan mengandung tidak kurang dari 90% emetin ($C_{29}H_{40}N_2O_4$) dan sefaelin ($C_{28}H_{38}N_2O_4$). Kandungan sefaelin bervariasi dari sejumlah setara sampai tidak lebih dari 2,5 kali jumlah emetin.

Baku pembanding *Emetin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan sejumlah kecil zat terpapar dengan baik pada suhu 105° sampai bobot tetap sebelum digunakan.

Makroskopik Campuran potongan akar dan pangkal batang. Potongan akar umumnya melengkung dan bengkok, kadang-kadang bercabang; panjang sampai 15 cm dan umumnya berdiameter 3 - 6,5 mm, kadang mencapai 9 mm; berwarna keabuan, cokelat keabuan atau cokelat kemerahan, jenis yang berwarna cokelat kemerahan sering mempunyai goresan berwarna terang; bagian luar berpennebalan melintang, masing-masing setebal 0,5 - 1,0 mm melingkar meliputi separuh keliling akar dan berakhir pada ujung yang meruncing dari akar, terdapat 1 - 6 pennebalan per cm, kadang-kadang terlihat bentuk cincin dengan jarak tidak beraturan, pangkal batang berbentuk silinder, tebal lebih kurang 2 mm, berkeriput memanjang dengan bercak-bercak berbentuk elips; bau khas; rasa pahit; membuat mual.

Mikroskopik Pada daerah pusat akar terdapat xilem primer, yang mudah dikenal dan tidak berempulur. Di sekelilingnya terdapat jaringan kayu dari xilem sekunder yang rapat, dibelah oleh jari-jari teras. Semua jaringan ini mengandung lignin. Di sebelah luar bagian kayu terdapat pita floem sekunder yang sempit serta feloderm parenkimatis yang luas dikelilingi oleh lapisan gabus yang sempit dengan ketebalan beberapa sel. Xilem sekunder tersusun oleh pembuluh trakeida yang bergabung dengan parenkim xilem; parenkim xilem ini bernoktah dan berisi butir pati. Butir pati juga terdapat jari-jari teras. Floem merupakan kelompok kecil jaringan ayak yang dikelilingi parenkim. Feloderm yang luas tersusun oleh parenkim dengan sel-sel bulat berselulosa, berisi butir pati dan sedikit idioblas, masing-masing mengandung seikat kristal kalsium oksalat bentuk rafida, panjang 30 - 80 μ m. Butir pati jarang yang tunggal, biasanya merupakan gabungan 2 - 4 butir dan kadang-kadang 8 butir. Butir tunggal berdiameter hingga 22 μ m. Pangkal batang dibedakan dari akar oleh adanya lingkaran xilem di sekitar teras yang luas. Jaringan perisikel mengandung sel sklerenkim yang khas.

Pembuluh berpennebalan spiral ditemukan dalam protoxilem. Teras tersusun oleh parenkim bernoktah dan sedikit berlignin.

Batang di atas tanah Tidak lebih dari 5%.

Bahan organik asing Tidak lebih dari 2,0%; Lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>*.

Penetapan kadar alkaloid total larut dalam eter [Catatan eter yang digunakan harus bebas dari peroksida yang ditetapkan 24 jam sebelum digunakan.] Alkaloid dapat diekstraksi menggunakan salah satu dari dua cara yang di sebutkan di bawah ini:

Cara I Timbang saksama sejumlah 10 g serbuk akar, tambahkan 100,0 ml eter P dalam labu yang sesuai, tutup rapat, kocok kuat-kuat dan biarkan selama 5 menit. Tambahkan 10 ml amonium hidroksida 6 N, tutup rapat dan kocok lagi kuat-kuat selama satu jam dengan pengocok mekanik atau terputus-putus selama 2 jam, diamkan semalam pada suhu tidak lebih dari 25°. Kocok lagi secara terputus-putus selama 30 menit dan diamkan pada suhu 25°. Pindahkan 50,0 ml beningan setara dengan 5,0 g akar ipeka ke dalam corong pisah.

Cara II Timbang saksama sejumlah 5 g serbuk akar tambahkan eter P secukupnya untuk membasahi serbuk dan biarkan selama 10 menit sambil sekali-kali diaduk. Tambahkan 3 ml amonium hidroksida P, masukkan ke dalam alat Soxhlet rendam semalam dan ekstraksi selama 5 jam masukan ekstrak ke dalam corong pisah. Ekstrak yang di peroleh dari *Cara I* atau *Cara II* di ekstraksi dengan asam sulfat 2 N, mula-mula menggunakan 15 ml atau lebih hingga bereaksi asam dan selanjutnya tiap kali dengan 10 ml hingga semua alkaloid terekstraksi. Saring semua ekstrak menggunakan penyaring yang sama masukan ke dalam corong pisah kedua. Pada larutan asam tersebut tambahkan sejumlah sama eter P dan tambahkan amonium hidroksida 6 N hingga bereaksi basa (minimal pH 10 dengan kertas indikator) dan ekstraksi beberapa kali dengan eter P hingga ekstrak terakhir tidak keruh jika dilakukan uji sebagai berikut: uapkan 1 ml ekstrak terakhir, larutkan residu dalam 0,5 ml asam klorida 0,5 N dan tambahkan 1 tetes raksa(II) iodida LP. Saring tiap ekstrak eter ke dalam labu atau gelas piala dan uapkan perlahan-lahan di atas tangas uap hingga kering. Tambahkan 5 ml eter P dan 10,0 ml asam sulfat 0,1 N LV panaskan di atas tangas uap hingga semua alkaloid larut dan eter menguap, dinginkan, tambahkan 15 ml air dan merah metil LP; titrasi kelebihan asam dengan natrium hidroksida 0,1 N LV.

Tiap ml asam sulfat 0,1 N setara dengan 24,0 mg alkaloid total larut dalam eter dihitung sebagai emetin ($C_{29}H_{40}N_2O_4$)

Penetapan kadar emetin dan sefaelin

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *emetin Hidroklorida BPF1* dan larutkan dalam *asam sulfat 0,5 N* encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam sulfat 0,5 N* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji Buat Contoh uji seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>*. Masukkan 200 mg contoh berupa serbuk halus yang ditimbang saksama ke dalam gelas piala 150 ml tambahkan 2 ml *metil sulfoksida P*, aduk dengan pengaduk hingga semua serbuk basah, diamkan selama 30 menit. Tambahkan 2 ml air dan lebih kurang 1 g *natrium bikarbonat P*, campur.

Dapar fosfat Campur 3 bagian volume *kalium fosfat monobasa 0,5 M* (mengandung 5,1 g per 75 ml) dengan 1 bagian volume *kalium fosfat dibasa 0,5 M* (mengandung 2,2 g per 25 ml) dan atur pH hingga 6,0±0,005 dengan menambahkan salah satu larutan tersebut. Larutkan 7,5 g *kalium klorida P* dalam 100 ml *Dapar fosfat*.

Dapar asam sitrat Campur volume sama *natrium sitrat 0,5 M* (mengandung 6,5 g per 50 ml) dan *asam sitrat 0,5 M* (mengandung 4,8 g per 50 ml) atur pH hingga 4,0±0,05 dengan menambahkan salah satu larutan tersebut.

Kolom kromatografi Tabung kromatografi ukuran 25 mm x 200 mm di beri wol kaca pada bagian dasar.

Kolom I Pada gelas piala berisi larutan uji tambahkan 6 g *tanah silika yang dimurnikan* campur dan masukan ke dalam kolom, bilas gelas piala dengan lebih kurang 1 g *tanah silika yang dimurnikan* pindahkan bilasan di bagian atas kolom dan mampatkan.

Kolom II Isi kolom dengan campuran 3 g *tanah silika yang dimurnikan* dan 2 ml *dapar fosfat*.

Kolom III Isi kolom dengan campuran 3 g *tanah silika yang dimurnikan* dan 2 ml *dapar asam sitrat*.

Kolom IV Isi kolom dengan campuran 3 g *tanah silika yang dimurnikan* dan 2 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 50). Letakan wol kaca di atas setiap kolom.

Prosedur [Catatan Gunakan pelarut jenuh air pada prosedur ini. Bilas ujung kolom kromatografi sebelum dipindahkan.] Susun *Kolom I* dan *Kolom II* sedemikian rupa hingga cairan dari kolom I akan mengalir masuk ke *Kolom II*. Lewatkan tiga kali 50 ml *eter P* ke *Kolom I* dan pindahkan *Kolom I* dan eluat. Letakan *Kolom III* di bawah *Kolom II* dan lewatkan tiga kali 50 ml campuran *eter P-klorofom P* (1:3) pindahkan *Kolom II* dan eluat. Cuci *Kolom III* berturut-turut dengan 25 ml campuran *eter P-klorofom P* (1:3) dan 25 ml campuran *eter P-isooktana P* (1:1) buang larutan pencuci. Cuci *Kolom IV* dengan 20 ml larutan *trietilamin P* (1 dalam 5) dalam campuran *eter P-isooktana P* (1:1) buang larutan pencuci. Susun *Kolom IV* di bawah *Kolom III* dan letakan corong pisah 125 ml yang berisi 15 ml *asam sulfat 4 N* di bawah *Kolom IV*. Lewatkan 10 ml larutan *trietilamin P* (1 dalam 50) dalam campuran *eter P-isooktana P* (1:1), diikuti tiga kali 10 ml larutan *trietilamin P* (1 dalam 50) dalam campuran *eter P-isooktana P* (1:1). Pindahkan *Kolom III* dan lewatkan ke

dalam *Kolom IV* 20 ml larutan *trietilamin P* (1 dalam 50) dalam campuran *eter P-isooktana P* (1:1). Kocok corong pisah, biarkan lapisan memisah dan pindahkan lapisan air ke dalam labu tentukur 50-ml. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml *asam sulfat 0,5 N* dan masukkan ke dalam labu tentukur. Tambahkan *asam sulfat 0,5 N* sampai tanda, kocok (*Larutan emetin*).

Eluasi *Kolom IV* dengan 75 ml *kloroform P* dan kumpulkan eluat dalam corong pisah 250 ml yang telah berisi 150 ml *eter P*. Pindahkan *Kolom IV*. Ekstraksi eluat, mula-mula dengan 20 ml *asam sulfat 0,5 N* kemudian dua kali berturut-turut, tiap kali dengan 10 ml *asam sulfat 0,5 N*. Kumpulkan ekstrak dalam labu tentukur 50-ml. Bilas ujung corong pisah dan tambahkan *asam sulfat 0,5 N* sampai tanda, kocok (*larutan sefaelin*).

Ukur serapan *Larutan emetin*, *Larutan sefaelin* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum 283 dan 350 nm, menggunakan spektrofotometer yang sesuai, dengan *asam sulfat 0,5 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg emetin, dengan rumus:

$$0,05C \frac{(A_{283} - A_{350})_U}{(A_{283} - A_{350})_S}$$

C adalah kadar emetin dalam µg per ml larutan baku; harga serapan dalam kurung berturut-turut menunjukkan perbedaan serapan larutan emetin dari *Larutan uji* (*U*) dan *Larutan baku* (*S*). Hitung jumlah dalam mg sefaelin, dengan rumus:

$$0,971(0,05C) \frac{(A_{283} - A_{350})_U}{(A_{283} - A_{350})_S}$$

0,971 adalah perbandingan bobot molekul sefaelin dan emetin; *C* adalah kadar emetin dalam µg per ml *Larutan baku*; harga serapan dalam kurung berturut-turut menunjukkan perbedaan serapan larutan sefaelin dari *larutan uji* (*U*) dan *larutan baku* (*S*).

AKAR PULE PANDAK *Rauwolfiae Radix*

Akar Pule Pandak adalah akar yang dikeringkan dari *Rauwolfia serpentina* (Linné) Bentham ex Kurz (Familia *Apocynaceae*), kadang-kadang mengandung fragmen rimpang dan pangkal batang. Kadar alkaloid golongan reserpin-resinamin tidak kurang dari 0,15%, dihitung sebagai reserpin, C₃₃H₄₀N₂O₉.

Baku pembanding *Akar Pule Pandak BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Reserpin BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Makroskopik Potongan akar umumnya berukuran panjang 5 - 15 cm, kadang-kadang lebih pendek, diameter 3 - 20 mm. Potongan berbentuk silindris, agak pipih atau melengkung umumnya tanpa cabang akar, tetapi kadang-kadang dengan akar-akar kecil atau benang akar yang membelit, lebih tersebar, lebih banyak, lebih keras dan berkayu pada akar yang lebih besar. Permukaan luar cokelat muda sampai kuning keabuan, buram, kasar atau berkerut memanjang tetapi lunak jika dipegang, kadang-kadang terlihat bulatan kecil bekas akar pada potongan yang besar. Jika dipatahkan kulit akar mudah terkelupas dari bagian kayu. Patahan pendek, tidak teratur, patahan yang lebih panjang, sedikit berserat pada bagian pinggir. Permukaan patahan dari akar yang baru saja dipatahkan memperlihatkan lapisan kulit akar yang agak tebal berwarna kuning keabuan dan bagian kayu yang putih kekuningan agak pucat meliputi radius lebih kurang 80%. Pada penampang melintang potongan yang besar tampak jari-jari empulur dengan 3 atau lebih lingkaran tahun, sering terlihat empulur yang kecil di pusat. Kayunya keras dan kerapatannya relatif rendah. Bau tidak khas seperti bau tanah atau bau kentang dalam penyimpanan; rasa pahit.

Mikroskopik Akar Pada penampang melintang terlihat 2 - 8 lapis sel gabus pada lapisan luar, terdiri dari lapisan dengan sel-sel lebih besar berseling dengan lapisan dengan sel-sel lebih kecil, setiap lapisan terdiri dari sel-sel kecil yang meliputi 3 - 5 lapis sel yang tersusun tangensial, sedangkan setiap lapisan sel yang lebih besar terdiri dari 1 - 6 lapisan tangensial. Pada penampang melintang, sel-sel pusat yang terbesar dari kelompok sel yang lebih besar berukuran 40 - 90 μm secara radial dan sampai 75 μm secara tangensial. Sel-sel dari kelompok sel yang berukuran 5 - 20 μm secara radial dan 75 μm secara tangensial. Dinding sel tipis dan bergabus. Bagian kulit sekunder terdiri dari beberapa lapis sel parenkim yang memanjang sampai isodiametrik, umumnya penuh berisi butir pati, sel-sel lainnya yaitu sel lateks yang pendek, terpisah sendiri atau dalam deretan pendek dan mengandung resin yang cokelat. Floem sekunder relatif sempit dan tersusun oleh parenkim floem yang berisi butir pati dan kadang-kadang hablur kalsium oksalat bentuk tabung sampai bersegi, panjang sampai 20 μm dan kadang-kadang resin cokelat di dalam sel yang lebih luar dan sel floem, berdekatan dengan buluh pengangkut yang tersebar dan terbelah oleh jaringan floem selebar 2 - 4 sel. Sklerenkim, yaitu sel batu dan serabut tidak diketemukan pada akar dan dapat digunakan untuk membedakan dengan jenis *Rauwolfia* yang lain. Kambium tidak khas, sempit, gelap dan mengkilat. Xilem sekunder merupakan bagian yang luas dari akar dan mempunyai satu atau lebih lingkaran tahun dengan empulur kayu yang rapat, memotong kurang lebih 500 μm di pusat. Xilem tersusun oleh banyak serabut kayu yang dipisahkan oleh deretan sel xilem dan pada pengamatan dengan pembesaran yang lebih kuat terlihat berkas pengangkut dalam lapisan radial yang terputus, banyak parenkim xilem, lapisan sel xilem yang besar, sedikit serabut kayu dan trakeida, semuanya mempunyai

dinding berlignin. Serabut xilem terdapat baik pada lapisan tangensial maupun radial. Lebar deretan sel xilem 1 - 12 sel, kadang-kadang sampai 16 lapis sel.

Mikroskopik rimpang Sama dengan akar, selain itu ditemukan kulit akar, serabut perisikel, berkas pengangkut tipe bikolateral dan empulur yang kecil. Serabut perisikel tunggal atau dalam kelompok 2 - 5, mempunyai dinding tebal dan tidak berlignin, meruncing, seringkali terbelah ujungnya, dengan bagian subterminal melebar dan mempunyai dinding sel tipis dan lumen lebar. Kadang-kadang dijumpai berkas pengangkut yang berukuran sampai 485 μm . Deretan sel xilem, lebar 1 - 4 sel, dengan dinding berlignin dan bernoktah. Jaringan floem bagian dalam terdapat di sekeliling bagian luar empulur, serabut xilem terlihat agak kurang terang dibanding dengan yang terdapat pada akar. Bagian empulur tersusun oleh sel parenkim berisi pati dan tersebar, berisi zat yang berwarna kuning dan menjadi cokelat jika direaksikan dengan larutan *iodum LP*.

Mikroskopik serbuk Berwarna abu-abu kecokelatan sampai abu-abu kemerahan, terlihat banyak sekali butir pati, sebagian besar tunggal, berkelompok 2 - 3, kadang-kadang 4, butir pati tunggal berbentuk bulat, bulat telur, cembung datar atau cembung bersegi atau tidak beraturan, hilum sederhana, berbentuk Y, bintang atau seperti garis tidak beraturan, diameter utuh 6 - 34 μm , rata-rata 20 μm , sebagian besar berdiameter kecil, butir pati yang dapat berubah berdiameter 50 μm ; sebagian besar butir pati memperlihatkan polarisasi yang jelas; hablur kalsium oksalat bentuk prisma, berkelompok dan terletak tersebar, berukuran 10 - 15 μm ; resin berwarna cokelat dan kadang-kadang terdapat hasil sekresi berbentuk granul berwarna kekuningan; sel gabus terpisah bentuk memanjang sampai 90 μm ; sel feloderm dan parenkim floem terlihat sama, pembuluh subsilindris panjang sampai 360 μm dan berdiameter 20 - 57 μm , dinding pada umumnya berpenyalan noktah dengan tepi berbatasan dengan deretan sel xilem; dinding pada ujung pembuluh terlihat miring hingga melintang umumnya terbuka pada ujungnya; beberapa pembuluh mengandung tilosa; trakeida bernoktah, dengan dinding agak tebal, meruncing, berbintik dan terlihat terang, pada penampang melintang terbentuk poligonal; sel parenkim xilem mempunyai dinding agak tebal dengan noktah bundar, sel-sel poligonal pada penampang melintang, berisi banyak butir pati; deretan sel-sel floem dan xilem mempunyai dinding bernoktah, banyak mengandung pati, kadang-kadang dengan resin berwarna cokelat, serabut xilem dengan dinding tebal berlignin, bernoktah garis yang miring dan melintang, ujungnya meruncing atau bercabang, berukuran panjang 200 - 750 μm . Pada akar tidak dijumpai serabut floem maupun sklereida.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Kertas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase diam Encerkan 30 ml *formamida P* bebas amonia dengan *aseton P* hingga 100 ml.

Fase gerak A Campuran *isooktana P-karbon tetraklorida P-piperidina P-butanol tersier P* (90:60:4:2).

Fase gerak B Campuran *kloroform P-isooktana P-butanol tersier P* (75:75:2).

Penampak bercak Larutkan 25 g *asam trikloroasetat P* dalam 100 ml *metanol P*.

Larutan baku Panaskan 1 g *Akar Pule Pandak BPF1* dengan 5 ml *etanol P* pada suhu 55° - 65° selama 30 menit sambil sesekali diaduk; dinginkan dan saring.

Larutan uji Serbukkan 10 g akar menjadi serbuk halus (60). Timbang 1 g serbuk, lakukan seperti pada *Larutan baku*.

Prosedur A Lakukan kromatografi kertas menaik dengan penjenjuran kertas saring. Tuangkan *Fase gerak A* pada dasar bejana dan tutup. Celupkan kertas Whatman Nomor 1 atau yang sejenis, ukuran 20 cm x 20 cm ke dalam *Fase diam*, biarkan *aseton* menguap sempurna. Totolkan masing-masing 1 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak 2,5 cm dari dasar kertas, biarkan kering. Totolkan 2 µl *Fase diam* pada masing-masing totolan, biarkan kering; gantung kertas sehingga bagian dasarnya tercelup pada *Fase gerak*; tutup bejana. Setelah 1 jam atau bila *Fase gerak* telah mencapai tujuh perdelapan tinggi kertas, angkat kertas, keringkan pada suhu 90° dengan aliran udara. Semprot kertas dengan *Penampak bercak* secara tipis merata dan panaskan pada suhu 90° selama 10 menit.

Prosedur B Gunakan alat seperti pada *Prosedur A* dengan diberi wadah kaca berisi 2 ml *amonium hidroklorida P* hingga bejana jenuh dengan uap amoniak. Tuangkan *Fase gerak B* pada dasar bejana di luar wadah kaca. Lakukan kromatografi seperti pada *Prosedur A* tetapi tanpa *Penampak bercak*. Amati kedua kromatogram di bawah cahaya ultraviolet dan catat bercak yang berfluoresensi; kromatogram *Larutan uji* harus menghasilkan bercak dengan harga R_f dan warna yang sesuai dengan bercak *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 12,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Batas mikroba <51> Dalam bentuk serbuk tidak boleh mengandung *Salmonella sp.*

Kadar abu tidak larut asam Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Penetapan kadar

Larutan baku Larutkan 20,0 mg *Reserpin BPF1* dalam 25 ml *etanol P* panas, dinginkan, encerkan dengan *etanol P* hingga 50,0 ml, campur. Jika disimpan pada wadah yang tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat gelap, warna larutan stabil selama beberapa minggu. Encerkan 5,0 ml dengan *etanol P* hingga 100,0 ml dan campur sebelum digunakan.

Prosedur Timbang saksama sejumlah lebih kurang 2,5 g serbuk halus, masukkan ke dalam alat Soxhlet berukuran sedang dengan labu 250 ml dan tempat contoh berukuran 35 mm x 80 mm atau dengan ukuran yang lebih kecil. Ekstraksi dengan 100 ml *etanol P* dengan bantuan batu didih selama 4 jam. Lindungi alat dan seluruh larutan alkaloid dari cahaya kuat atau cahaya langsung. Pindahkan ekstrak dengan *etanol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, dinginkan, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam corong pisah yang berisi 200 ml *asam sulfat 0,5 N*, campur dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 25 ml *metil kloroform P*. Lumasi kran pengaturan dengan pelumas yang tidak larut dalam metil kloroform atau kloroform atau gunakan kran pengatur dari politetrafluoroetilen. Pisahkan lapisan bawah sesempurna mungkin. Cuci lapisan metilkloroform dalam corong pisah kedua, tiap kali dengan 50 ml *asam sulfat 0,5 N* dan buang lapisan metilkloroform. Ekstraksi alkaloid yang bersifat basa lemah dalam larutan asam berturut-turut dengan 25 ml, 15 ml, 15 ml, 10 ml, 10 ml dan 10 ml *kloroform P*. Cuci masing-masing ekstrak kloroform dengan *asam sulfat 0,5 N* yang terdapat dalam corong pisah kedua, kemudian cuci dua kali, tiap kali dengan 10 ml larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 50) dalam dua corong pisah lain. Saring ekstrak *kloroform P* ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 10 ml *etanol P*, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Pipet larutan 10 ml dua kali, masing-masing masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml bersumbat kaca campur dengan 4 ml *etanol P*. Uapkan dengan pemanasan rendah sampai hampir kering, kemudian masukkan dalam desikator hampa udara dan uapkan hingga kering. Larutkan residu dengan 5,0 ml *etanol P* hingga larut. Pipet *Larutan baku* 5 ml dua kali, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml bersumbat kaca yang lain. Tambahkan 2,0 ml *asam sulfat 0,5 N* pada salah satu *Larutan uji* dan salah satu *Larutan baku* sebagai blangko. Tambahkan pada dua labu Erlenmeyer yang lain, 1,0 ml *asam sulfat 0,5 N* dan 1,0 ml larutan *natrium nitrit P* (3 dalam 1000) campur dan panaskan di atas tangas air pada suhu 50° - 60° selama 20 menit. Dinginkan, tambahkan pada masing-masing labu 500 µl larutan *asam sulfamat P* (1 dalam 20), campur. Setelah warna larutan stabil, ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum 390 nm menggunakan blangko yang berisi campuran *etanol P-air* (2:1). Hitung dalam mg kadar alkaloid golongan reserpin-resinamin, dihitung dengan rumus:

$$\frac{5(A - A_0)}{(S - S_0)}$$

A dan A_0 berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* yang diperlakukan dengan nitrit dan blangko larutan uji; S dan S_0 berturut-turut adalah serapan *Larutan baku* yang diperlakukan dengan nitrit dan blangko larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, dalam ruang dengan suhu terkontrol, kering dan aman dari serangga.

AKAR MANIS *Glycyrrhizae Radix*

Akar Manis terdiri atas akar dan batang bawah tanah yang tidak dikupas dan telah dikeringkan dari tanaman *Glycyrrhiza glabra* Linné (familia *Leguminosae*). Mengandung tidak kurang dari 4,0% asam glisirizinat.

Pemerian Berbau khas dan sedikit aromatis; rasa sangat manis, sedikit kelat; kulit akar tidak pahit.

Baku pembandingan *Asam Glisirizinat BPF1*.

Makroskopik Akar dengan beberapa cabang, panjang sampai 1 m dan berdiameter 0,5 – 3 cm. Kulit berwarna abu-abu kecokelatan sampai cokelat dengan goresan memanjang terdapat bekas akar kecil. Batang bawah tanah berbentuk silinder, berdiameter 1 - 2 cm, panjang sampai beberapa meter, dapat di potong sepanjang 10 - 15 cm, tampak luar mirip dengan akar, kadang dengan kuncup kecil. Bekas patahan akar dan batang bawah tanah berserat dan kasar seperti bergranul. Lapisan gabus tipis; daerah floem sekunder luas, berwarna kuning muda dengan goresan melingkar; xilem padat berwarna kuning dengan struktur radier. Batang bawah tanah mempunyai saluran empulur yang berakhir di bagian akar.

Mikroskopik Gabus dan feloderm sempit. Floem terutama terdiri dari berkas serabut berwarna kuning ber dinding tebal, panjang 700 - 1200 µm, lebar 10 - 20 µm dikelilingi sel yang mengandung hablur kalsium oksalat bentuk prisma panjang 10 - 35 µm, lebar 2 - 5 µm; lapisan luar berselang-seling dengan bagian-bagian keratinkim hialin yang kuat; pembuluh tapis dekat kambium. Xilem terdiri dari trakheida dan pembuluh kayu yang tersusun radial berselang-seling dengan berkas serabut berlignin sebagian, dengan seludang hablur seperti pada floem sekunder; diameter pembuluh kayu 30 - 150 µm, tebal dinding 5 - 10 µm dengan beberapa noktah ber celah memanjang, berhubungan dengan parenkim xilem berlignin. Jari-jari empulur lebar 2 - 5 sel; sel parenkimatis mengandung granula pati berbentuk bulat atau lonjong, berdiameter 2 - 20 µm, umumnya 5 - 12 µm. Empulur parenkimatis hanya terdapat pada batang bawah tanah.

Identifikasi

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

Fase gerak Campuran etil asetat *P*-amonium hidroksida 1 *M*-etanol mutlak *P* (60:27:13). Kocok dan dibiarkan selama 5 menit.

Larutan 1 Kocok 1,0 g serbuk dalam bentuk serbuk (120) dengan 20 ml *kloroform P* selama 15 menit, saring dan serbuk terekstraksi disisihkan untuk pembuatan *Larutan 2*. Uapkan filtrat sampai kering, larutkan residu dalam 2 ml campuran *kloroform P*-*metanol P* (1:1).

Larutan 2 Pada serbuk terekstraksi yang diperoleh dari *Larutan 1*, tambahkan 30 ml *asam sulfat 0,5 M* dan refluks selama 1 jam, biarkan dingin, ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*. Keringkan kumpulan ekstrak *kloroform P* dengan *natrium sulfat anhidrat P*, saring, uapkan sampai kering dan larutkan residu dalam 2 ml campuran *kloroform P*-*metanol P* (1:1).

Larutan 3 Larutkan 10 mg *asam β-glisiretat* dalam 2 ml campuran *kloroform P*-*metanol P* (1:1).

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan 1* dan *Larutan 2* dan 20 µl *Larutan 3* pada lempeng kromatografi *silika gel GF254*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering selama 5 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Kromatogram dari *Larutan 3* menunjukkan bercak dari asam β-glisiretat dengan harga R_f lebih kurang 0,1. Kromatogram *Larutan 2* menunjukkan bercak yang serupa namun tidak tampak pada kromatogram *Larutan 1*. Semprot lempeng dengan lebih kurang 10 ml *anisaldehida LP*, untuk lempeng ukuran 200 mm x 200 mm, panaskan pada suhu 100° - 150° selama 10 menit dan amati pada cahaya biasa. Bercak asam β-glisiretat menjadi ungu kebiruan. Satu atau dua bercak dengan harga R_f lebih kurang 0,6 tampak pada cahaya biasa sebelum penyemprotan, menjadi kuning jingga dan beberapa bercak ungu kebiruan tampak pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan 1* dan *Larutan 2*. Bercak asam β-glisiretat yang diperoleh dari *Larutan 2* hampir sama besar dengan bercak kromatogram yang diperoleh dari *Larutan 3*.

B. Campur sejumlah kecil serbuk, dengan 0,005 ml *asam sulfat P*; partikel serbuk menjadi kuning jingga dan beberapa bagian berubah perlahan-lahan menjadi merah muda.

Ekstrak larut dalam air Tidak kurang dari 20%; lakukan penetapan sebagai berikut: campur 2,5 g serbuk (120) dengan 50 ml air biarkan selama 2 jam, saring sering dikocok. Saring, uapkan, sejumlah filtrat setara dengan 500 mg serbuk sampai kering di atas tangas air dan keringkan residu pada suhu 100° - 105°.

Sisa pemijaran <301> Metode II Tidak lebih dari 10,0%; lakukan penetapan menggunakan 1 g serbuk.

Abu tidak larut dalam asam Tidak lebih dari 2,0% lakukan penetapan sebagai berikut: pada sisa yang diperoleh dari penetapan *Sisa pemijaran*, tambahkan 15 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, tutup dengan kaca arloji, dididihkan selama 10 menit dan biarkan dingin. Saring sisa yang tidak larut dengan kertas saring bebas abu, cuci dengan air panas hingga filtrat tidak bereaksi

asam. Keringkan dan pijarkan hingga membara, biarkan dingin dalam desikator dan timbang. Ulangi pemijaran hingga perbedaan antara dua penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 1 mg. Hitung persentase abu yang tidak larut dalam asam.

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

Larutan uji Campur 1 g serbuk (120) dengan 25 ml asam klorida 1 N dan 2,5 ml 1,4-dioksan P. Refluks di dalam tangas air selama 2 jam. Biarkan dingin, saring melalui kertas saring berdiameter 9 cm, buang filtrat. Bilas labu dan kertas saring lima kali, tiap kali dengan 20 ml air, buang bilasan melalui kertas saring. Keringkan labu dan penyaring pada suhu 105° selama 20 menit, pindahkan kertas saring ke dalam labu dan tambahkan 50 ml kloroform P. Refluks di dalam tangas air selama 5 menit dan saring kloroform hangat melalui kertas saring berdiameter 9 cm. Ulangi ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 ml kloroform P menggunakan penyaring yang sama. Pindahkan kertas saring ke dalam labu, ekstraksi dengan 25 ml kloroform P dan saring dengan kertas saring yang lain. Uapkan kumpulan filtrat sampai kering, larutkan residu dalam campuran kloroform P-metanol P (1:1) dan pindahkan dalam gelas ukur 10 ml. Bilas dua kali, setiap kali dengan 10 ml kloroform P dan uapkan bilasan hingga tersisa 2 ml. Pindahkan larutan ini ke dalam gelas ukur dan encerkan dengan campuran kloroform P-metanol P (1:1) sampai 10 ml.

Larutan baku Campur 50 mg asam glisirizinat BPFI dengan 25 ml asam klorida 1 N dan 2,5 ml 1,4-dioksan P, lanjutkan seperti pada *Larutan uji* dimulai dari "Refluks di dalam tangas air".

Prosedur Totolkan dalam bentuk pita dengan panjang 20 mm dan lebar tidak lebih dari 3 mm masing-masing dua kali, tiap kali dengan 60 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan mengering selama 5 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm, beri tanda daerah asam β-glisiretat pada keempat kromatogram. Kerok hati-hati lapisan silika yang telah diberi tanda dan perlakukan masing-masing secara terpisah sebagai berikut: kocok dengan 5 ml etanol mutlak P selama 15 menit, saring dengan penyaring kaca masir. Bilas penyaring dengan etanol mutlak P dan encerkan hingga 10 ml dengan pelarut yang sama. Ukur serapan ke empat larutan pada 250 nm, menggunakan pembanding larutan yang diperlakukan sama termasuk pengerokan pada posisi dan ukuran yang sama dengan daerah asam β-glisiretat. Hitung kandungan asam glisirizinat dari serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* terhadap jumlah asam glisirizinat dalam *Asam Glisirizinat BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, terlindung cahaya.

EKSTRAK AKAR MANIS *Glycyrrhizae Succus*

Ekstrak Akar Manis adalah ekstrak kering akar segar *Glycyrrhiza glabra* Linné, (familia Leguminosae) penyaringan dilakukan dengan air mendidih, kemudian diuapkan hingga kering. Kadar glisirizin tidak kurang dari 10%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Batang berbentuk silinder atau bongkah besar, licin, agak mengkilap, hitam cokelat tua, atau serbuk berwarna cokelat; bau khas lemah; rasa khas manis.

Identifikasi

A. Larutkan 1 bagian dalam 10 bagian air tambahkan asam sulfat encer P; terbentuk endapan yang larut dengan penambahan amonia LP berlebihan.

B. Larutkan 1 bagian dalam 10 bagian air, tambahkan kalsium klorida LP; terbentuk endapan.

Pati Larutkan sejumlah 5,0 g zat yang telah dikeringkan dalam 50 ml air, tambahkan etanol P 90% hingga 100,0 ml, biarkan selama 12 jam, saring: sisa tidak boleh mengandung butir pati.

Kelarutan dalam etanol <461> Tidak kurang dari 75%; lakukan penetapan sebagai berikut: uapkan 20,0 ml filtrat yang diperoleh pada pengujian *Pati* di atas tangas air, keringkan hingga bobot tetap, timbang.

Susut pengeringan <1121>

Bentuk batang Tidak lebih dari 20%.

Bentuk serbuk Tidak lebih dari 7%; lakukan pengeringan pada suhu antara 103° dan 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak kurang dari 5% dan tidak lebih dari 10%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Penetapan kadar Keringkan 2,5 g zat yang ditimbang saksama hingga bobot tetap, hitung susut pengeringan. Larutkan dalam campuran 25 ml air dan 10 ml amonia LP dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan etanol P 90% sampai tanda, kocok, biarkan selama tidak kurang dari 12 jam. Saring melalui kertas saring kering, uapkan 30 ml filtrat hingga residu lebih kurang 10 ml, campur dengan 5 ml asam klorida 4 N. Saring melalui kertas saring basah, cuci endapan dan kertas saring dengan air tetes demi tetes hingga cairan cucian mulai berwarna lebih tua dari warna tetesan sebelumnya. Larutkan endapan dengan menuangkan amonia LP tetes demi tetes pada kertas saring, tampung dalam botol timbang yang telah ditara. Cuci kertas saring dengan air, hingga cairan cucian tidak berwarna. Uapkan larutan dalam botol timbang di atas tangas air, keringkan pada suhu 100° hingga bobot tetap, timbang. Hitung kadar glisirizin.

Tiap mg residu
setara dengan 1,67 mg glisirizin

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AKSEROFTOL

Vitamin A

Retinol

Axeroftol

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

Vitamin A mengandung tidak kurang dari 95,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Vitamin A dapat mengandung vitamin A atau ester vitamin A yang dibentuk dari asam lemak yang dapat dimakan terutama asam asetat dan asam palmitat. Vitamin A dapat diencerkan dengan minyak yang dapat dimakan atau dapat ditambahkan pada zat pembawa atau zat tambahan padat yang dapat dimakan, dan dapat mengandung zat antimikroba, zat pendispersi dan antioksidan.

Pemerian Dalam bentuk cair berupa minyak; berwarna kuning muda sampai merah; dapat membeku pada pendinginan; praktis tidak berbau atau sedikit berbau ikan; tidak berasa dan tidak berbau tengik. Tidak stabil terhadap udara dan cahaya.

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

Baku pembanding Vitamin A BPFI; buang residu yang tidak digunakan setelah kapsul dibuka. Simpan wadah dalam keadaan tertutup rapat, pada tempat sejuk dan kering atau dalam lemari pendingin terlindung cahaya.

Identifikasi

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

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

Fase gerak Campuran sikloheksan P-eter P (4:1)

Larutan baku Larutkan isi 1 kapsul Vitamin ABPFI dalam kloroform P hingga 25,0 ml.

Larutan uji Jika vitamin A dalam bentuk cairan, larutkan sejumlah volume yang setara dengan lebih kurang 15.000 unit FI dalam kloroform P hingga 10 ml. Jika dalam bentuk padat, timbang sejumlah zat setara dengan lebih kurang 15.000 unit FI, masukkan ke dalam corong pisah tambahkan 75 ml air, kocok kuat selama 1 menit. Ekstraksi dengan 10 ml kloroform P dengan mengocok selama 1 menit dan sentrifus untuk menjernihkan ekstrak kloroform.

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

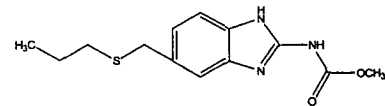
Perbandingan serapan Tidak kurang dari 0,85; tetapkan rasio serapan yang telah dikoreksi (A₃₂₅) terhadap serapan yang diamati (A₃₂₅) seperti tertera pada Penetapan Kadar Akseroftol <511>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar seperti tertera pada Penetapan Kadar Akseroftol <511> menggunakan sejumlah zat yang ditimbang saksama.

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

ALBENDAZOL

Albendazole



Metil5-(propiltio)-2-benzimidazolkarbamat [54965-21-8]
C₁₂H₁₅N₃O₂S BM 265,33

Albendazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₂H₁₅N₃O₂S, 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 metilen klorida; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam air.

Baku pembanding Albendazol BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

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 BPFI.

B. Harga R_f bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak 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.

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

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

Tiap 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.

LARUTAN ALBUMIN

Albumin

Albumin Manusia

Human Albumin Solution

Larutan Albumin adalah larutan protein dalam air yang diperoleh dari plasma, serum atau plasenta normal dan segera dibekukan setelah dikumpulkan.

Plasma, serum atau plasenta diperoleh dari donor sehat. Sedapat mungkin disertai pemeriksaan klinik, uji laboratorium dan telah diketahui riwayat mediknya, bebas dari infeksi yang dapat tertular melalui transfusi darah atau derivat darah. Pemeriksaan dan pengujian ditetapkan oleh instansi yang berwenang, terutama uji antigen hepatitis B (*HbsAg*) permukaan dan antibodi HIV dengan metode yang sensitif dan memberikan hasil negatif terhadap kedua hal tersebut.

Pemisahan albumin dilakukan dengan kondisi terkendali terutama pH, kekuatan ion dan suhu sehingga produk akhir tidak kurang dari 95% protein total adalah albumin.

Larutan Albumin tersedia sebagai larutan pekat mengandung 15,0% - 25,0% protein total atau sebagai larutan isotonik mengandung 4,0% - 5,0% protein total. Untuk menghindari pengaruh pemanasan dapat ditambahkan stabilisator yang sesuai seperti natrium kaprilat dengan kadar tertentu, tapi tidak boleh ditambahkan pengawet yang bersifat antimikroba pada setiap tahap pembuatan. Larutan disterilkan dengan penyaringan dan dibagikan secara aseptik ke dalam wadah steril dan ditutup kedap untuk mencegah kontaminasi mikroba. Larutan dalam wadah akhir dipanaskan pada suhu 59,5° - 60,5° selama 10 jam. Kemudian diinkubasi pada suhu 30° - 32° selama tidak kurang dari 14 hari atau pada suhu 20° - 25° selama tidak kurang dari 4 minggu dan amati secara visual adanya kontaminasi mikroba.

Pemerian Cairan jernih agak kental; tidak berwarna hingga berwarna kekuningan tergantung kadar protein.

Baku pembanding *Larutan Albumin Manusia untuk Elektroforesis BPF1*.

Identifikasi

A. Lakukan reaksi pengendapan menggunakan antiserum khas terhadap protein plasma manusia dan antiserum khas terhadap protein plasma dari setiap galur hewan domestik yang umum digunakan untuk pembuatan produk biologis. Sediaan mengandung protein asal manusia dan memberikan reaksi negatif dengan antiserum khas terhadap protein plasma galur lain.

B. Lakukan penetapan dengan cara imuno elektroforesis yang sesuai, bandingkan serum normal manusia dengan sediaan uji menggunakan antiserum, keduanya diencerkan hingga mengandung 1% protein. Komponen utama sediaan uji sesuai dengan komponen utama serum normal manusia. Larutan dapat mengandung sejumlah kecil protein plasma lain.

C. Elektroforetogram yang diperoleh dari uji *Komposisi protein* dapat dibedakan dari larutan protein plasma.

Keasaman atau kebasaaan pH antara 6,7 dan 7,3; lakukan penetapan dengan mengencerkan zat uji dengan larutan natrium klorida P 0,9% hingga mengandung 1% protein.

Alkalin fosfatase Tidak lebih dari 0,1 unit per gram protein; lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri Ultraviolet dan Cahaya Tampak* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan Cahaya <1191>*. Pada campuran 0,5 ml larutan uji dan 0,5 ml *dapar dietanolamina pH 10,0* dalam sel spektrofotometer pada suhu 36,8° - 37,2°, tambahkan 0,1 ml *nitrofenil fosfat LP*. Catat serapan terus-menerus pada 405 nm selama tidak

kurang 30 detik sejak penambahan *nitrofenil fosfat LP*. Catat kenaikan rata-rata serapan per menit (X), hitung aktivitas alkalin fosfatase pada suhu 37° dalam unit per gram protein dengan rumus:

$$\frac{118,3X}{P}$$

P adalah kandungan protein dalam gram per liter yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Haem Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri Ultraviolet dan Cahaya Tampak* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Encerkan zat uji dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga mengandung 1% protein. Serapan larutan pada 403 nm tidak lebih dari 0,15. Gunakan air sebagai blanko.

Polimer dan agregat Nitrogen total dalam kumpulan fraksi tidak lebih dari 5%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi eksklusi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan penetapan pada suhu ruang. Jika perlu encerkan zat uji dengan *dapar fosfat campuran pH 7,0 mengandung azida* hingga mengandung protein 4,0% - 5,0%, masukkan 2 mg sediaan uji pada kolom 1 m x 25 mm berisi dekstran sambung silang dengan bobot molekul dari 5000 - 350.000 (misalnya Sephadex G150). Eluasi dengan fase gerak *Dapar fosfat campuran pH 7,0 mengandung azida* dengan laju aliran 20 ml (4 ml per sentimeter kuadrat luas kolom) per jam. Ukur serapan eluat pada panjang gelombang 280 nm. Kumpulkan eluat dalam tiap fraksi lebih kurang 4 ml dan kumpulkan fraksi untuk setiap puncak dan gunakan untuk penetapan kadar nitrogen dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah* <591>.

Kalium <351> Tidak lebih dari 50 µmol per g protein; lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri atom: emisi dan serapan* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur serapan pada 766 nm dan gunakan larutan 114,4 mg *kalium klorida P* (yang telah dikeringkan pada suhu 130° hingga bobot tetap) dalam air hingga 1000 ml sebagai baku.

Natrium Mengandung 95% - 105% dari jumlah yang tertera pada etiket, untuk hal tertentu tidak lebih dari 160 mmol per liter; lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur serapan pada 589 nm dan gunakan larutan 508,4 mg *natrium klorida P* (yang telah dikeringkan pada suhu 130° hingga bobot tetap) dalam air hingga 1000 ml sebagai baku.

Komposisi protein Lakukan penetapan dengan *Metode II Elektroforesis Selulose Asetat* seperti tertera pada *Elektroforesis* <831> menggunakan larutan sebagai berikut: Larutan 1) encerkan sediaan uji dengan larutan

natrium klorida P 0,9% hingga mengandung 2% protein. Larutan 2) encerkan larutan *Albumin Manusia untuk Elektroforesis BPF* dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga mengandung 2% protein. Pita bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari larutan 1) mengandung tidak lebih dari 5% protein. Uji tidak absah kecuali perbandingan protein dalam pita bercak utama yang diperoleh dari larutan 2) dalam batas yang tertera pada etiket *Albumin Manusia untuk Elektroforesis BPF*.

Toksisitas Abnormal Memenuhi syarat *Uji toksisitas abnormal* seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 3 ml per kg bobot kelinci.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Mengandung 95% - 105% protein dari jumlah protein yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah* <591>. Encerkan sediaan uji dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 15 mg protein per 2 ml. Masukkan 2 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga alas bulat, tambahkan 2 ml larutan *natrium molibdat P 7,5%* dan 2 ml campuran air dan *asam sulfat bebas nitrogen P (30:1)*. Kocok dan sentrifus selama 5 menit, tuang beningan dan letakkan tabung sentrifuga di atas kertas saring dalam posisi terbalik, hingga kering. Tetapkan kadar nitrogen dalam residu. Hasil yang diperoleh kalikan 6,25 untuk memperoleh kadar protein.

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu 2° - 25° terlindung cahaya. Bila disimpan pada suhu 2° - 8° diharapkan memenuhi syarat selama 5 tahun sejak sediaan dipanaskan pada suhu 60,0° selama 10 jam. Bila disimpan pada suhu tidak lebih dari 25° diharapkan memenuhi syarat selama 3 tahun sejak sediaan dipanaskan pada suhu 60,0° selama 10 jam.

INJEKSI ALBUMIN TERIODINASI ¹²⁵I Iodinated ¹²⁵I Albumin Injection

Injeksi Albumin Teriodinasi ¹²⁵I adalah larutan isotonis steril, didapar mengandung Albumin manusia normal, diatur hingga radioaktivitas larutan tidak lebih dari 37 MBq (1 mCi) per ml. Dibuat dengan cara iodinasi lemah albumin manusia normal dengan iodium radioaktif ¹²⁵I, untuk memasukan tidak lebih dari satu gram-atom Iodium tiap gram-molekul (60.000 g) albumin.

Injeksi Albumin Teriodinasi ¹²⁵I mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah ¹²⁵I sebagai albumin teriodinasi yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (µCi atau mCi) per ml pada

waktu kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas bentuk lain tidak lebih dari 3% dari radioaktivitas total. Produksi dan distribusi harus mengikuti ketentuan yang berlaku.

Baku pembanding Endotoksin BPF1; [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.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 0,0355 MeV sama dengan ^{125}I yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat. Batas kandungan endotoksin tidak lebih dari 175/V unit endotoksin FI per ml injeksi; V adalah jumlah dosis maksimum yang dianjurkan dalam ml, pada waktu kadaluarsa.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5.

Kemurnian radiokimia Tidak kurang dari 97,0%; tolokkan sejumlah volume tertentu, yang diencerkan dengan pelarut yang sesuai hingga memberikan laju cacahan sekitar 20.000 cacahan per menit, lebih kurang 25 mm dari ujung kertas kromatografi berukuran 300 mm x 25 mm dan biarkan mengering. Eluasi secara kromatografi kertas menaik selama lebih kurang 4 jam, menggunakan fase gerak larutan *metanol P* (7 dalam 10). Keringkan di udara tetapkan distribusi radioaktivitas dengan menatah kromatogram menggunakan detektor radio kolimasi yang sesuai. Tidak kurang dari 97,0% dari radioaktivitas total dalam bentuk albumin (pada titik penotolan).

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*, kecuali injeksi tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Volume dalam wadah*.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (mCi) per ml injeksi albumin ^{125}I menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi pada radioaktivitas <1171>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, pada suhu 2° - 8°.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan dalam Injeksi*, pada etiket harus juga tertera: (1) tanggal dan waktu kalibrasi, (2) jumlah ^{125}I sebagai albumin teriodinasi, dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi), kadar dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, (3) tanggal kadaluarsa, (4) pernyataan awas bahan radioaktif, (5) informasi bahwa dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (6) waktu paruh ^{125}I adalah 60 hari.

INJEKSI ALBUMIN TERIODINASI ^{131}I Iodinated ^{131}I Albumin Injections

Injeksi Albumin Teriodinasi ^{131}I merupakan larutan isotonis, steril, didapar mengandung serum Albumin manusia normal dan diatur hingga radioaktivitas tidak lebih dari 37 MBq (1 mCi) per ml. Dibuat dengan iodinasi lemah albumin manusia normal menggunakan radio aktif ^{131}I , untuk memasukkan tidak lebih dari satu gram-atom iodium tiap gram molekul (60.000 g) albumin.

Injeksi Albumin Teriodinasi ^{131}I mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah albumin ^{131}I yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada waktu kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk yang lain tidak lebih dari 3% dari radioaktivitas total. Produksi dan distribusi harus mengikuti aturan yang berlaku.

Baku pembanding Endotoksin BPF1; [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.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 0,364 MeV sama dengan ^{131}I yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Wadah dan penyimpanan*, *Endotoksin bakteri*, *pH*, *Kemurniaan radiokimia* dan *Penetapan radioaktivitas dalam Injeksi Albumin Teriodinasi ^{125}I* juga memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*, kecuali jika tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Penetapan volume injeksi dalam wadah* <1131> memenuhi persyaratan berlaku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, pada suhu 2° - 8°.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan dalam Injeksi*, pada penandaan juga tertera 1) tanggal dan waktu kalibrasi, 2) jumlah ^{131}I sebagai albumin teriodinasi, dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi), kadar dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, 3) tanggal kadaluarsa, 4) pernyataan "Awas bahan radio aktif" 5) dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, 6) waktu paruh ^{131}I adalah 8,08 hari.

INJEKSI ALBUMIN TERIODINASI ^{131}I TERAGREGASI Iodinated ^{131}I Albumin Aggregated Injections

Injeksi Albumin Teriodinasi ^{131}I Teragregasi adalah suspensi steril Albumin manusia dalam air, yang telah

diodinasi dengan ^{131}I dan didenaturasi untuk memperoleh agregat dengan ukuran partikel tertentu. Tiap ml suspensi mengandung tidak kurang dari 300 μg dan tidak lebih dari 3,0 mg albumin teragregasi dengan aktivitas jenis tidak kurang dari 7,4 MBq (200 μCi) per mg dan tidak lebih dari 44,4 MBq (1,2 mCi) per mg albumin teragregasi. Mengandung tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah ^{131}I sebagai albumin teragregasi yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml di tetapkan pada saat kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 6% dari radioaktivitas total. Produksi dan distribusi harus mengikuti peraturan yang berlaku.

Baku pembanding Endotoksin BPF1; [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.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 0,364 MeV yang sama seperti pada ^{131}I yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian yang diketahui.

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat. Batas kandungan endotoksin tidak lebih dari 175/V unit endotoksin FI per ml injeksi, dibandingkan dengan *Endotoksin BPF1*; V adalah jumlah dosis maksimum yang dianjurkan dalam ml, pada waktu kadaluarsa.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,0.

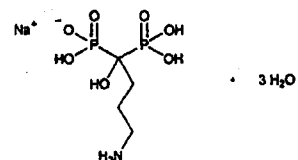
Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*, kecuali tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Volume dalam wadah*.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (μCi) per ml Injeksi Albumin Teriodinasi ^{131}I Teragregasi, menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam radioaktivitas* <1171>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, pada suhu $2^\circ - 8^\circ$.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan dalam Injeksi*, pada penandaan juga tertera: (1) waktu dan tanggal kalibrasi, (2) jumlah ^{131}I sebagai albumin teragregasi dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi), kadar dinyatakan dalam mg per ml pada saat kalibrasi, (3) tanggal kadaluarsa (4) pernyataan "Awas bahan radioaktif", (5) informasi bahwa dalam menghitung dosis lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (6) waktu paruh ^{131}I adalah 8,08 hari, (7) kocok dahulu sebelum ditarik kedalam semprit, (8) jangan digunakan bila terdapat penggumpalan albumin.

ALENDRONAT NATRIUM Alendronate Sodium



Natrium trihidrogen (4-amino-1-hidroksi butiliden)-difosfonat, trihidrat [121268-17-5]
 $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NNaO}_7\text{P}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ BM 325,12

Alendronat Natrium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NNaO}_7\text{P}_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih mudah mengalir.

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

Baku pembanding Alendronat Natrium BPF1; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk trihidrat dari alendronat natrium. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Setelah dibuka, simpan dalam desikator pada suhu ruang.

Identifikasi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Alendronat Natrium BPF1*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml.

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

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

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

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

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

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

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

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

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan *Blangko*, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Abaikan setiap puncak yang sesuai dengan puncak *Blangko*. 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 cemaran dan puncak utama.

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

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

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

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

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

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Alendronat Natrium BPF1*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

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

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

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

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi

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

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

$$DC_s \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

D adalah faktor pengenceran *Larutan uji persediaan*; *C_s* adalah kadar *Alendronat Natrium BPFI* dihitung sebagai bentuk anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku persediaan*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

ALFA TOKOFEROL

Vitamin E

Tocopherol

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

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

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

dapat bercampur dengan eter, dengan aseton, dengan minyak nabati dan dengan kloroform.

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

Identifikasi

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

Larutan uji untuk alfa tokoferol asam suksinat [Catatan gunakan alat kaca aktinik rendah]. Timbang saksama sejumlah zat uji setara dengan lebih kurang 200 mg alfa tokoferol, masukkan ke dalam labu alas bulat bersumbat kaca 250 ml, larutkan dalam 50 ml *etanol mutlak P* dan refluks selama 1 menit. Bila larutan sudah mendidih tambahkan 1 g kepingan *kalsium hidroksida P* melalui kondensor satu persatu untuk menghindari terbentuknya panas berlebihan [Perhatian gunakan *kacamata pelindung*]. Lanjutkan refluks selama 20 menit, tanpa didinginkan, tambahkan hati-hati 2 ml *asam klorida P* tetes demi tetes melalui kondensor [Catatan untuk menghindari oksidasi udara karena zat dalam pelarut alkali], dinginkan, pindahkan isi labu ke dalam corong pisah 500 ml cuci labu dengan 100 ml air, kemudian dengan 100 ml *eter P*. Masukkan cucian dalam corong pisah. Kocok kuat biarkan memisah, masukkan tiap lapisan ke dalam dua corong pisah yang berbeda. Ekstraksi lapisan air dua kali, tiap kali dengan 50 ml *eter P*. Tambahkan ekstrak eter ini pada ekstrak eter pertama. Kumpulan ekstrak eter dicuci empat kali, tiap kali dengan 100 ml air, kemudian uapkan ekstrak eter di atas tangas air di bawah tekanan atau aliran gas *nitrogen P* hingga tersisa lebih kurang 7 atau 8 ml. Uapkan sisa eter tanpa pemanasan. Larutkan segera residu dalam larutan *asam sulfat P* dalam *etanol P* (1 dalam 72), pindahkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan larutan *asam sulfat P* dalam *etanol P* sampai tanda, campur.

A. Buat larutan mengandung 10 mg alfa tokoferol tak teresterifikasi dalam 10 ml *etanol mutlak P* atau gunakan

10 ml larutan uji untuk alfa tokoferol asetat atau larutan uji untuk alfa tokoferol asam suksinat. Tambahkan dengan digoyang 2 ml asam nitrat P, dan panaskan pada suhu lebih kurang 75° selama 15 menit: terjadi warna merah terang atau jingga.

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

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

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

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

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

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

Larutan uji [Catatan gunakan alat kaca aktinik rendah.] Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat (*d*-atau *dl*-alfa tokoferol), masukan ke dalam labu

tentukur 50-ml, larutkan dalam larutan baku internal, encerkan dengan larutan baku internal sampai tanda.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Penetapan kadar alfa tokoferol asetat Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar alfa tokoferol* dengan mengganti alfa tokoferol dengan alfa tokoferol asetat dan *Alfa Tokoferol BPF1* dengan *Alfa Tokoferol Asetat BPF1*.

Penetapan kadar alfa tokoferol asam suksinat Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar alfa tokoferol* dengan mengganti alfa tokoferol asam suksinat dan *Alfa Tokoferol BPF1* dengan *Alfa Tokoferol Asam Suksinat BPF1*. Kromatogram yang diperoleh pada penetapan kadar menunjukkan waktu retensi relatif lebih kurang 0,53 untuk alfa tokoferol, 0,62 untuk alfa tokoferol asetat, 0,54 untuk alfa tokoferol asam suksinat dan 1,0 untuk heksadesil heksadekanoat.

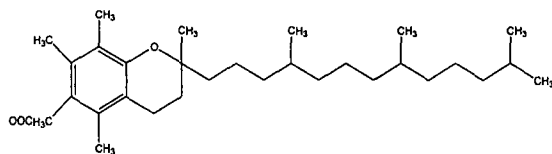
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Bentuk *d-* atau *dl-* alfa tokoferol dilindungi dengan gas inert.

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

ALFA TOKOFEROL ASETAT

Vitamin E Asetat

Tocopherol Acetate



3,4-Dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetil tridesil)-2H-1-benzopiran-6-ol asetat [7695-91-2]
 $C_{31}H_{52}O_3$ BM 472,7

Alfa Tokoferol Asetat adalah semua bentuk rasemat α -tokoferol asetat. Mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{31}H_{52}O_3$.

Pemerian Cairan berminyak, jernih, kental; warna agak kuning kehijauan.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol mutlak, dalam aseton, dalam kloroform, dalam eter dan dalam minyak lemak; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Alfa Tokoferol Asetat BPF1*; simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, setelah ampul dibuka segera ambil zat dan simpan ampul yang berisi sisa zat di bawah gas inert, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Uji A dapat diabaikan jika *B* dan *C* dilakukan. Uji *B* dan *C* dapat diabaikan, jika uji *A* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah sesuai dengan spektrum *Alfa Tokoferol Asetat BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,01% b/v dalam etanol mutlak *P* menunjukkan maksimum pada 284 nm, bahu pada 278 nm dan minimum pada 254 nm.

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

Fase gerak Campuran sikloheksan *P-eter P* (80:20).

Larutan 1 0,5% b/v zat dalam sikloheksan *P*.

Larutan 2 Larutkan 10 mg zat dalam 2 ml asam sulfat etanol 5 *M*, panaskan di dalam tangas air selama 5 menit, dinginkan, tambahkan 2 ml air dan 2 ml sikloheksan *P*, kocok selama 1 menit, gunakan lapisan atas.

Larutan 3 0,5% b/v *Alfa Tokoferol Asetat BPF1* dalam sikloheksan *P*.

Larutan 4 Larutkan 10 mg *Alfa Tokoferol Asetat BPF1* dalam 2 ml asam sulfat etanol 5 *M*, panaskan di dalam tangas air selama 5 menit, dinginkan, tambahkan 2 ml air dan 2 ml sikloheksan *P*, kocok selama 1 menit, gunakan lapisan atas.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 μ l *Larutan 1*, *Larutan 2*, *Larutan 3* dan *Larutan 4* pada lempeng kromatografi silika gel *HF254* (dengan diameter 10 - 40 μ m berisi indikator fluoresensi 1,5% dengan intensitas maksimum pada 254 nm). Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan campuran *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f dan ukuran bercak utama *Larutan 1* sama dengan *Larutan 3*. Terbentuk dua bercak dari masing-masing *Larutan 2* dan *Larutan 4*, bercak dengan harga R_f lebih tinggi adalah alfa tokoferol asetat, sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan 3*. Bercak dengan harga R_f lebih rendah adalah alfa tokoferol. Semprot lempeng dengan campuran 1 bagian volume asam klorida *P*, 4 bagian volume larutan besi(III) klorida *P* 0,25% dalam etanol *P* dan 4 bagian volume larutan 1,10-fenantrolin hidroklorida *P* 1% dalam etanol *P*. Bercak dengan harga R_f rendah (alfa tokoferol) pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan 2* dan *Larutan 4* berwarna jingga.

Bilangan asam Tidak lebih dari 2,0; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak <491>* menggunakan 2 g zat.

Serapan cahaya

Larutan A Larutkan 150 mg zat dalam sejumlah etanol mutlak *P* hingga 100 ml. Encerkan dengan pelarut yang sama 10 ml larutan hingga 100 ml

Larutan B 20 ml *Larutan A* encerkan dengan pelarut yang sama hingga 50 ml.

Ukur serapan *Larutan A* pada panjang gelombang serapan maksimum 284 nm dan serapan *Larutan B* pada panjang gelombang serapan minimum 254 nm. Serapan jenis pada 284 nm adalah 42,0 - 45,0 dan serapan jenis pada 254 nm adalah 7,0 - 9,0.

Tokoferol bebas Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg zat dalam 100 ml *asam sulfat etanol 0,25 M*, tambahkan 20 ml air dan 0,1 ml larutan *difenilamina P 0,25%* dalam *asam sulfat P*. Titrasi dengan *serium(IV) amonium nitrat 0,01 M LV* hingga terjadi warna biru yang stabil selama tidak kurang dari 5 detik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *serium(IV) amonium nitrat 0,01 M*
setara dengan 2,154 mg tokoferol

Logam berat <371> Metode VI Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj) untuk menyiapkan larutan baku.

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

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang 1 g *dotriakontana P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam *heksan P* dan encerkan sampai tanda.

Larutan uji 1 Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 10 ml *Larutan baku internal* dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan uji 2 Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam labu tentukur 50-ml dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Alfa Tokoferol Asetat BPF1*, larutkan dalam 10,0 ml *Larutan baku internal* dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji 1* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca tersilanisasi (2 - 3 m x 2,2 - 4,0 mm) berisi partikel penyangga diatome (125 - 150 mesh atau 150 - 180 mesh) tersilanisasi dengan dimetil diklorosilan (yang sesuai adalah Choromosob W/AW/DMCS 80 -100 mesh dan disalut dengan 1% - 5% gom metil silikon). Tutup masing-masing ujung kolom dengan wol kaca tersilanisasi. Pertahankan suhu kolom antara 245° - 280°, suhu injektor dan detektor berturut-turut antara 270° dan 320°. Gunakan gas *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 - 90 ml per menit hingga persyaratan resolusi terpenuhi. Gunakan integrator elektronik atau alat yang sesuai untuk mengukur luas puncak. Faktor resolusi antara puncak baku internal dan alfa tokoferol asetat yang diperoleh dari *Larutan baku* harus lebih besar dari 1,4. Suntikkan berulang 1 µl *Larutan baku* sampai faktor respons yang diamati stabil dan tidak lebih dari 2%. Suntikkan 1 µl *Larutan Uji 2* dan amati kromatogram menggunakan atenuasi hingga tinggi puncak alfa tokoferol asetat lebih besar dari 50% skala penuh pada kertas kromatogram. Selama perekaman, ubah atenuasi hingga setiap puncak yang mempunyai waktu retensi sama dengan baku internal terekam dengan sensitivitas

paling sedikit delapan kali lebih besar dari yang digunakan untuk merekam puncak alfa tokoferol asetat. Bila tinggi puncak paling kecil 2% dari skala penuh pada kertas perekam, gunakan perhitungan terakhir untuk mengkoreksi luas puncak (a), dengan rumus:

$$a = D - \left(\frac{i a_1}{f a_2} \right)$$

D adalah luas puncak baku internal dalam *Larutan uji 1*; *i* adalah luas puncak yang dapat mempengaruhi pemisahan; *a₁* adalah luas puncak alfa tokoferol asetat dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji 1*; *a₂* adalah luas puncak alfa tokoferol asetat dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji 2*; *f* adalah faktor yang disebabkan oleh perubahan atenuasi. Setelah mendapatkan faktor resolusi dan kolom, hitung faktor respons dengan cara sebagai berikut: Suntikkan 1 µl *Larutan baku* menggunakan atenuasi dengan tinggi puncak alfa tokoferol asetat lebih besar dari 50% skala penuh pada kertas perekam. Ukur luas puncak alfa tokoferol asetat dan *Larutan baku internal*, hitung respons, *R*, sebagai perbandingan luas puncak baku internal dan luas puncak alfa tokoferol asetat dengan cara sebagai berikut: Suntikkan 1 µl *Larutan uji 1* menggunakan atenuasi sama dan ukur luas puncak baku internal dan alfa tokoferol asetat. Hitung persentasi, $C_{31}H_{52}O_3$, dengan rumus:

$$\frac{a_1 R \times 10^4}{aw}$$

w adalah bobot zat uji dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

ALOE

Aloe

Aloe adalah getah yang dikeringkan dari daun Aloe *barbadensis* Miller (*Aloe vera* Linné) (familia *Liliaceae*), yang dikenal sebagai *Aloe Curacao* atau dari daun *Aloe ferox* Miller dan hibridanya dengan Aloe *africana* Miller dan *Aloe spicata* Baker yang dalam perdagangan dikenal dengan nama *Aloe Cape*. Kadar ekstrak yang larut dalam air tidak kurang dari 50,0%.

Pemerian Bau khas; sedikit asam dan tidak enak.

Aloe Curacao berupa massa buram berwarna hitam kecokelatan, permukaan patahan tidak rata, seperti lilin dan agak menyerupai resin.

Aloe Cape berupa massa tidak beraturan berwarna gelap sampai cokelat tua dengan permukaan sering tertutup serbuk berwarna kekuningan. Permukaan patahan halus dan mengkilat.

Serbuk Aloe berwarna kuning cokelat kekuningan sampai cokelat-hijau kekuningan. Bila dilihat di bawah

mikroskop dalam minyak lemak yang tidak berwarna, tampak seperti fragmen bersudut-sudut atau tidak beraturan, kuning kehijauan hingga cokelat kemerahan. Warna sediaan tergantung dari ketebalan fragmen.

Identifikasi

A. Larutkan serbuk dalam *asam nitrat P*: larutan berwarna cokelat kemerahan sampai cokelat atau hijau.

B. Campur 1 g serbuk halus dengan 25 ml air dingin. Kocok sesekali selama 2 jam, saring. Cuci saringan dan residu dengan air dingin secukupnya sampai diperoleh filtrat 100-ml. Dilihat dalam labu tentukur 100-ml *Aloe Curacao* berwarna jingga tua dan *Aloe Cape* berwarna kuning kehijauan. Filtrat berwarna lebih tua apabila didiamkan.

C. Tambahkan 2 ml *asam nitrat P* pada 5 ml filtrat dari *Identifikasi B* kocok *Aloe Curacao* berwarna jingga kemerahan dan *Aloe Cape* berwarna cokelat kemerahan dan segera berubah menjadi hijau.

D. Campur 10 ml filtrat pada *Identifikasi B* dengan 2 ml *amonium hidoksida P*: *Aloe Curacao* berwarna cokelat kekuningan dan *Aloe Cape* berwarna cokelat tua.

Air <1031> Metode III Tidak lebih dari 12,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 5 jam menggunakan serbuk yang dapat melalui pengayak nomor 40 dan campur sebelum ditimbang.

Kadar abu Tidak lebih dari 4,0%.

Senyawa tidak larut dalam etanol Tidak lebih dari 10,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 1 g serbuk, tambahkan 50 ml *etanol P*. Panaskan campuran sampai mendidih selama 15 menit, ganti cairan yang hilang. Kocok sesekali selama 1 jam, saring melalui kertas saring kering kecil atau penyaring kaca masir, masing-masing yang telah ditimbang. Cuci sisa pada penyaring dengan *etanol P* hingga hasil cucian tidak berwarna. Keringkan residu pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Penetapan kadar Maserasi lebih kurang 2 g zat yang ditimbang saksama dengan 70 ml air dalam labu yang sesuai. Kocok setiap 30 menit selama 8 jam dan biarkan selama 16 jam tanpa pengocokan. Saring, cuci labu dan residu dengan sedikit air. Masukkan air cucian ke dalam labu tentukur 100-ml melalui penyaring hingga tanda. Uapkan 50,0 ml filtrat pada cawan yang telah ditara di atas tangas uap sampai kering. Keringkan pada suhu 110° hingga bobot tetap. Kadar ekstrak yang larut dalam air tidak boleh kurang dari 50,0% dihitung terhadap bahan yang digunakan.

ALOKSIPRIN

Aloxiptine

Aloxiptin [9014-67-9]

Aloxiptin adalah senyawa polimer hasil kondensasi aluminium oksida dan asam o-asetilsalisilat, mengandung tidak kurang dari 7,5% dan tidak lebih dari 8,5% aluminium (Al) dan tidak kurang dari 79,0% dan tidak lebih dari 87,4% salisilat total, dihitung sebagai asam o-asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, keduanya dihitung.

Pemerian Serbuk halus; putih atau agak merah muda; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter; sukar larut dalam kloroform.

Identifikasi

A. Didihkan 1 g zat dengan 20 ml *asam klorida 2 M*, dinginkan, saring dan simpan residu. Filtrat menunjukkan reaksi *Aluminium* cara C dan D seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

B. Larutkan residu yang diperoleh pada *Identifikasi A* dalam 10 ml *natrium hidoksida 0,1 M* dan netralkan dengan *asam asetat 1 M*. Larutan 1 ml menunjukkan reaksi *Salisilat* cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Salisilat terikat Tidak lebih dari 9,5% dihitung sebagai asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dibandingkan terhadap asam o-asetilsalisilat yang ditetapkan dengan cara sebagai berikut: pada 100 mg zat, tambahkan 40 ml larutan *natrium florida P 0,5%* dalam *asam klorida 0,1 M*, kocok selama 5 menit. Diamkan 10 menit sambil sering dikocok. Ekstrak enam kali tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, saring kumpulan ekstrak kloroform melalui *natrium sulfat anhidrat P*, cuci dengan 30 ml *kloroform P* dan encerkan kumpulan ekstrak dan cucian dengan *kloroform P* hingga 200,0 ml. Encerkan 20,0 ml larutan ini dengan *kloroform P* hingga 50,0 ml, ukur serapan pada panjang gelombang maksimum 308 nm. Hitung jumlah, $C_7H_6O_3$, bila serapan jenis pada panjang gelombang 308 nm adalah 293.

Asam asetilsalisilat bebas Tidak lebih dari 0,5% dihitung terhadap salisilat total; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada sejumlah zat yang setara dengan 1,0 g salisilat total, tambahkan 50 ml *eter P* kering, kocok selama 30 menit. Saring dengan cepat melalui kertas saring lipat, cuci kertas saring beberapa kali dengan *eter P* kering, encerkan kumpulan filtrat dan cucian dengan *eter P* kering sampai 100,0 ml. Serapan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 278 nm tidak lebih dari 0,36.

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

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

Logam berat <371> Metode IV Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Pijarkan 2,0 g zat pada suhu rendah sampai pengurangan sempurna, dinginkan, tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan 0,25 ml *asam sulfat P*, panaskan hati-hati hingga terbentuk asap putih dan pijarkan pada suhu 500° - 600°. Dinginkan, tambahkan 2 ml *asam klorida P*. Uapkan hingga kering di atas tangas air dan lanjutkan seperti tertera pada *Metode IV*, mulai dari "Larutkan sisa". Gunakan 2 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj) sebagai baku.

Penetapan kadar

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

Salisilat total Pada 250 mg zat, tambahkan 50 ml larutan *natrium hidroksida 1 N*, didihkan perlahan-lahan sampai larut. Dinginkan, tambahkan 50 ml air, atur pH 2,40 - 2,50 dengan *asam klorida 1 M*, encerkan dengan air sampai 500,0 ml. Pada 5,0 ml tambahkan 4,0 ml *besi(III) klorida LP*, diamkan 30 menit, encerkan dengan air sampai 50,0 ml. Ukur serapan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 530 nm, terhadap blangko 4,0 ml *besi(III) klorida LP* yang diencerkan dengan air sampai 50,0 ml. Hitung salisilat total sebagai $C_9H_8O_4$, dari serapan yang diperoleh dengan penetapan ulang menggunakan 4,0 ml larutan asam salisilat 0,05% pengganti larutan uji, mulai dari "tambahkan 4,0 ml *besi(III) klorida LP*".

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET ALOKSIPRIN

Aloxipline Tablet

Tablet Aloksiprin mengandung Aloksiprin. Memenuhi syarat *Tablet* dan syarat berikut ini.

Salisilat total Tablet Aloksiprin mengandung 92,5% - 107,5% dihitung sebagai asam o-asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Pada 500 mg serbuk tablet, tambahkan 5 ml *asam klorida P*, didihkan, dinginkan, saring. Cuci residu dengan 20 ml air, kumpulkan filtrat dan hasil cucian. Larutan yang diperoleh memberikan reaksi *Aluminium* cara C dan D seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*. Netralkan larutan dengan *natrium hidroksida 1 N*, larutan memberikan reaksi *Salisilat* Cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

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

600 mg *Salisilat total*, tambahkan 50 ml *eter P* kering, kocok selama 30 menit. Saring dengan cepat melalui kertas saring lipat, cuci kertas saring beberapa kali dengan *eter P* kering. Tambahkan pada kumpulan filtrat dan cucian, 10 ml *natrium hidroksida 1 N*, goyahkan dan campur, uapkan eter di atas tangas air. Dinginkan, atur pH antara 2,40 dan 2,50 dengan *asam klorida 1 N*, encerkan dengan air sampai 100 ml. Pada 20,0 ml larutan tambahkan 4,0 ml *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan *dapar asetat pH 2,45 LP* hingga 50,0 ml. Biarkan selama 30 menit, saring bila perlu melalui kertas saring lipat rangkap dan ukur serapan pada maksimum lebih kurang 530 nm. Serapan yang diperoleh tidak boleh lebih besar dari serapan larutan yang dibuat sebagai berikut: Encerkan 5,0 ml *asam salisilat P 0,036%* dengan air hingga 20,0 ml dan tetapkan dengan cara seperti di atas mulai dari "Tambahkan 4,0 ml *besi(III) klorida LP*", sebagai blangko gunakan 4 ml *besi(III) klorida LP* yang diencerkan dengan *dapar asetat pH 2,45 LP* hingga 50,0 ml.

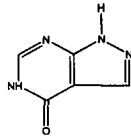
Salisilat terikat Tidak lebih dari 15,0%, dihitung sebagai asam salisilat, $C_7H_6O_3$, terhadap *Salisilat total*. Lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Pada sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 150 mg *Salisilat total*, tambahkan 40 ml *natrium fluorida P 0,5%* dalam *asam klorida 0,1 N*, kocok selama 5 menit. Diamkan selama 10 menit, sambil sering dikocok. Ekstraksi enam kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, saring kumpulan kloroform melalui *natrium sulfat anhidrat P*, cuci dengan 30 ml *kloroform P*, encerkan dengan *kloroform P* hingga 200,0 ml. Encerkan 20,0 ml larutan dengan *kloroform P* hingga 100,0 ml, ukur serapan pada maksimum lebih kurang 308 nm. Hitung jumlah $C_7H_6O_3$; serapan jenis pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 308 nm adalah 293.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 5 menit.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 300 mg *Salisilat total*, tambahkan 50 ml *natrium hidroksida 1 N*, didihkan hati-hati selama 15 menit, sambil sesekali digoyang. Dinginkan, atur pH antara 2,40 dan 2,50 dengan *asam klorida 1 N*, encerkan dengan air hingga 500,0 ml. Saring sebagian suspensi: Pada 5,0 ml filtrat tambahkan 35 ml *dapar asetat pH 2,45 LP* dan 4,0 ml *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan air hingga 50,0 ml. Diamkan selama 30 menit dan ukur serapan pada maksimum lebih kurang 530 nm. Sebagai blangko gunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Encerkan 4,0 ml *besi(III) klorida LP* dengan *dapar asetat pH 2,45 LP* hingga 50,0 ml. Hitung kadar Salisilat total sebagai asam o-asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dari serapan yang diperoleh dengan mengulangi penetapan menggunakan 4,0 ml larutan *asam salisilat P 0,05%* pengganti larutan uji, yang ditetapkan dengan cara sama dimulai dari "tambahkan 35 ml *dapar asetat pH 2,45 LP*".

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

ALOPURINOL Allopurinole



1H-Pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol [315-30-0]
C₅H₄N₄O

136,11

Allopurinol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₅H₄N₄O, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk halus; putih hingga hampir putih; berbau lemah.

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

Baku pembanding *Alopurinol BPHI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara suhu 105° selama 5 jam sebelum digunakan; *3-amino-4-karboksamidopirazol Hemisulfat BPHI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Alopurinol BPHI*.

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

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

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

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

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

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

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

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 30 ml dimetilformamida P. Hangatkan bila perlu. Titrasi dengan tetrabutyl amonium hidroksida 0,1 N LV, amati titik akhir secara potensiometri menggunakan sistem elektrode kaca-kalomel, jaga agar tidak terjadi penyerapan karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml tetrabutylamonium hidroksida 0,1 N setara dengan 13,61 mg C₅H₄N₄O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET ALOPURINOL Allopurinole Tablet

Tablet Allopurinol mengandung Allopurinol, C₅H₄N₄O, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Alopurinol BPHI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg allopurinol, gerus dengan 10 ml natrium hidroksida 0,1 N, saring. Asamkan filtrat dengan asam asetat 1 N, diamkan 10 - 15 menit agar terjadi pengendapan yang cukup, kumpulkan endapan yang terbentuk. Cuci endapan dengan 3 ml etanol mutlak P sedikit demi sedikit dan akhirnya cuci dengan 4 ml eter P. Biarkan kering di udara selama 15 menit, keringkan pada suhu 105° selama 3 jam: endapan yang diperoleh memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Alopurinol*.

Disolusi <1231>

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

Alat tipe 2 : 75 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur : Lakukan penetapan jumlah, C₅H₄N₄O, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan asam klorida 0,1 N dan serapan larutan baku *Alopurinol BPHI* 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) C₅H₄N₄O, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat larutan amonium fosfat monobasa 0,05 M, saring dan awaudarakan. [Catatan Tidak boleh ada sisa fase gerak dalam kolom. Sesudah digunakan cuci kolom dengan aliran air selama 20 menit, kemudian dilanjutkan dengan metanol P selama 20 menit.]

Larutan baku internal Larutkan lebih kurang 50 mg hipoksantin P dalam 10 ml natrium hidroksida 0,1 N, kocok selama 10 menit, hingga larut. Encerkan dengan air hingga 50 ml. Buat larutan pada saat akan digunakan.

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

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom ukuran 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Resolusi, R, antara puncak zat uji dan baku internal tidak kurang dari 5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif dari hipoksantin 0,6 dan alopurinol 1,0. Hitung jumlah dalam mg alopurinol, C₅H₄N₄O, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

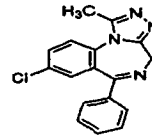
$$2,5 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Alopurinol BPFI dalam µg per ml *Larutan Baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alopurinol dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ALPRAZOLAM

Alprazolam



8-Kloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a]
[1,4]benzodiazepina [2898-97-7]
C₁₇H₁₃ClN₄

BM 308,77

Alprazolam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₇H₁₃ClN₄.

[Perhatian hindari terhirupnya partikel Alprazolam dan pernapasan pada kulit].

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih, melebur pada suhu lebih kurang 225°.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etil asetat; agak sukar larut dalam aseton; larut dalam etanol; mudah larut dalam kloroform.

Baku pembanding Alprazolam BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Alprazolam BPFI, kecuali pada daerah 880 - 890 cm⁻¹ maksimum akan berbeda dengan perbandingan dari polimorf alprazolam.

B. Larutkan sejumlah zat dalam etanol P hingga kadar 4 µg per ml: spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan Alprazolam BPFI; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum dan minimum lebih kurang 220 nm tidak boleh berbeda lebih dari 3,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 16 jam dan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg.

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

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

Kemurnian kromatografi

Metoda A Jumlah cemaran tidak lebih dari 1,0%.

Larutan uji Buat larutan zat dalam kloroform P mengandung lebih kurang 2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara kromatografi gas seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 120 cm x 3 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam G6 pada partikel penyangga

SIAB. Pertahankan suhu injektor dan suhu kolom pada lebih kurang 240°, detektor pada lebih kurang 20° - 50° di atas suhu kolom. Gunakan helium P sebagai gas pembawa.

Prosedur [Catatan Biarkan eluasi berlangsung lebih kurang tiga kali waktu retensi dari komponen utama sebelum penyuntikan berikutnya.] Suntikkan lebih kurang 4 µl Larutan uji, rekam kromatogram. Hitung jumlah cemaran dalam persen dengan rumus:

$$100 \frac{(r_A + r_B + \dots r_1)}{(r_A + r_B + \dots r_1 + r)}$$

r_A, r_B, ...r₁ masing-masing adalah respons puncak selain alprazolam pada Larutan uji; r adalah respons puncak alprazolam pada Larutan uji.

Metode B

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

Fase gerak campuran kloroform P-aseton P-etil asetat P-metanol P (50:50:50:5)

Larutan baku Buat larutan baku Alprazolam BPFi dalam Kloroform P hingga larutan mengandung 4,0 mg per ml. Pipet masing-masing 1,3 dan 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan masing-masing dengan kloroform P sampai tanda. Kadar Larutan baku berturut-turut adalah 0,1%; 0,3% dan 0,5%.

Larutan uji Buat larutan dalam kloroform P mengandung 40 mg zat per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng silika gel dengan ketebalan 0,50 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Ulangi eluasi untuk kedua kali. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: masing-masing bercak lain selain bercak utama Larutan uji tidak boleh mempunyai ukuran dan intensitas lebih besar dari bercak yang dihasilkan oleh Larutan baku 0,3% dan jumlah bercak yang terdeteksi ini tidak lebih besar dari 1%.

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

Larutan baku internal Buat larutan triazolam dalam asetonitril P hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 2,5 mg Alprazolam BPFi, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 10,0 ml Larutan baku internal, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda, campur.

Larutan uji Buat seperti pada Larutan baku.

Fase gerak Buat campuran pelarut astonitril P-kloroform P-n-butanol P-air-asam asetat glasial P (850:80:50:20:0,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L3. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak baku internal dan zat uji tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif baku internal lebih kurang 0,6 dan alprazolam 1,0. Hitung jumlah dalam mg alprazolam, C₁₇H₁₃ClN₄, dalam serbuk yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Alprazolam BPFi dalam mg per ml Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alprazolam dan baku intenal dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET ALPRAZOLAM Alprazolam Tablet

Tablet Alprazolam mengandung Alprazolam, C₁₇H₁₃ClN₄, tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Alprazolam BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Larutkan sejumlah serbuk halus tablet, setara dengan lebih kurang 15 mg alprazolam dalam 10 ml larutan natrium karbonat P (1 dalam 100). Tambahkan 15 ml kloroform P kocok kuat selama 30 menit, sentrifus, buang lapisan air, pindahkan lapisan kloroform dalam wadah yang bersih. Tambahkan lebih kurang 200 mg kalium bromida P. Uapkan kloroform dari campuran ini hingga kering, keringkan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 24 jam. Gerus hingga menjadi serbuk halus: taburkan 20 mg serbuk ini diantara lapisan 100 mg kalium bromida kering dan cetak: spektrum serapan inframerah yang diperoleh dengan cara tersebut menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Alprazolam BPFi yang diperlakukan sama dengan bilangan gelombang pada 1609, 1578, 1566, 1539, 1530, 1487, 1445, 1428, 1379, 1337 dan 1320 pada daerah bilangan gelombang 1650 - 1300 cm⁻¹; pada 970, 932, 891, 826, 797, 779, 746, 696, 669, 658 dan 640 pada daerah bilangan gelombang 975 - 600 cm⁻¹.

Disolusi <1231>

Larutan dapar persediaan Larutkan 160 g kalium fosfat monobasa P dan 40 g kalium fosfat dibasa P dalam air, encerkan dengan air hingga 2,0 liter. Tambahkan bila diperlukan asam fosfat P atau larutan kalium hidroksida P (45 dalam 100) untuk mengatur larutan hingga apabila 1 bagian Larutan dapar persediaan diencerkan dalam 10 bagian air akan diperoleh larutan dapar dengan pH 6,0±0,1.

Larutan dapar Encerkan 1 bagian Larutan dapar persediaan dalam 10 bagian air; larutan dapar mempunyai pH 6,0±0,1.

Media disolusi : 500 ml Larutan dapar.

Alat tipe 1 : 100 rpm.

Waktu : 30 menit

Prosedur :

Larutan baku persediaan Larutkan Alprazolam BPFi dalam metanol P hingga kadar 0,05 mg per ml.

Larutan baku Masukkan 50 ml Larutan dapar persediaan dan 250 ml air ke dalam labu bertukur 500-ml. Tambahkan 5,0 ml Larutan baku persediaan untuk setiap 0,25 mg alprazolam yang terkandung dalam tablet yang diuji. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campur Larutan dapar-asetonitril P-tetrahidrofurana P (60:35:5), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: jumlah lempeng teoritis tidak kurang dari 500. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama Larutan uji dan Larutan baku yang telah disaring ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah alprazolam, C₁₇H₁₃ClN₄, yang terlarut berdasarkan respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), C₁₇H₁₃ClN₄, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur penetapan keseragaman kandungan

Fase gerak Buat larutan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Alprazolam.

Larutan baku internal Buat larutan triazolam dalam asetonitril P hingga kadar 0,032 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu, tambahkan lebih kurang 0,4 ml air langsung pada tablet, biarkan selama 2 menit, goyangkan labu hingga tablet terdispersi. Untuk setiap kandungan 0,25 mg alprazolam dalam tablet, tambahkan 10,0 ml Larutan baku internal. Kocok dan sentrifus bila perlu.

Larutan baku Buat larutan Alprazolam BPFi dalam Larutan baku internal hingga kadar 0,025 mg per ml.

Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Alprazolam. Hitung jumlah dalam mg alprazolam, C₁₇H₁₃ClN₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$CV \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Alprazolam BPFi dalam mg per ml Larutan baku; V adalah volume dalam ml Larutan baku internal yang ditambahkan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alprazolam dan baku internal dari Larutan uji dan Larutan baku.

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

Fase gerak, Larutan baku internal dan Larutan baku Buat seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Alprazolam.

Larutan uji Masukkan 6 tablet ke dalam labu, untuk tablet yang mengandung Alprazolam 1 mg atau kurang, tambahkan 2 ml air. Untuk tablet yang mengandung lebih dari 1 mg alprazolam tambahkan 8 ml air. Goyangkan labu hingga tablet terdispersi. Tambahkan sejumlah volume Larutan baku internal yang diukur saksama, hingga perbandingan volume Larutan baku internal dalam ml terhadap bobot alprazolam dalam mg adalah antara 3 - 4,5. Kocok selama 10 menit, sentrifus bila perlu. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume larutan ini dengan asetonitril P hingga 10 kali volumenya, campur.

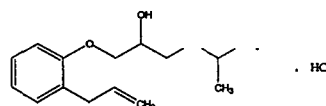
Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Alprazolam, hitung jumlah mg alprazolam, C₁₇H₁₃ClN₄, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 CV \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Alprazolam BPFi dalam mg per ml Larutan baku; V adalah volume dalam ml Larutan baku internal yang ditambahkan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alprazolam dan baku internal dari Larutan uji dan Larutan baku.

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

**ALPRENOLOL HIDROKLORIDA
Alprenolol Hydrochloride**



1-[(1-Metil)etilamino]-3[2-(-(propenil)fenoksi)]-2-propanol hidroklorida [13707-88-5]

C₁₅H₂₃NO₂.HCl

BM 285,80

Alprenolol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{15}H_{23}NO_2.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur tidak berwarna atau putih; tidak berbau atau berbau lemah; rasa pahit, kemudian menghilangkan rasa.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Alprenolol Hidroklorida BPF1; 1-(2-Alilfenoksi)-propana-2,3-diol BPF1.*

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *etanol P* (1 dalam 10.000) setebal 2 cm pada panjang gelombang antara 230 dan 350 nm menunjukkan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 271 dan 277 nm; serapan pada 271 nm lebih kurang 1,3 dan pada 277 nm lebih kurang 1,2.

C. Larutan lebih kurang 300 mg dalam 10 ml air, basakan dengan larutan *natrium hidroksida P 5%*. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 5 ml *eter P*. Cuci kumpulan ekstrak dengan air secukupnya hingga cairan cucian bebas alkali. Keringkan dengan *natrium sulfat anhidrat P*, saring, uapkan hingga kering. Jarak lebur residu lebih kurang 58°.

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

pH <1071> Antara 5,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 5%.

Jarak lebur <1021> Antara 108° dan 111°

Serapan ultraviolet Tidak lebih dari 0,2 lakukan penetapan menggunakan larutan 0,5% dalam *etanol P* pada 297 nm.

Senyawa sejenis

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *1-(2-Alilfenoksi)-propana-2,3-diol BPF1*, larutkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar 0,25 mg per ml.

Fase gerak metanol P-benzen P-asam asetat glasial P (20:70:10)

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi silika gel. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan

dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan menguap, semprot dengan *anisaldehid LP*. Panaskan lempeng pada suhu 120° selama 15 menit: bercak *Larutan baku* lebih intensif dari bercak *Larutan uji*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%, lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 24 jam.

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

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titrasi Bebas Air <681> Metode I* menggunakan 500 mg yang ditimbang saksama dan indikator *1-naftolbenzeina LP*.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 28,58 mg $C_{15}H_{23}NO_2.HCl$

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

TABLET ALPRENOLOL HIDROKLORIDA Alprenolol Hydrochloride Tablet

Tablet *Alprenolol Hidroklorida* mengandung *Alprenolol Hidroklorida*, $C_{15}H_{23}NO_2.HCl$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Alprenolol Hidroklorida BPF1.*

Identifikasi

A. Pada sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg *alprenolol hidroklorida*, tambahkan 25 ml air dan 2 ml *amoniasia LP*. Ekstraksi dengan 20 ml *kloroform P* saring ekstrak kloroform, uapkan 1 ml hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dan mempunyai intensitas relatif yang sama seperti pada *Alprenolol Hidroklorida BPF1*.

B. Lapisan air yang diperoleh pada *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

C. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang dibuat untuk *Penetapan kadar* pada panjang gelombang antara 230 dan 350 nm menunjukkan maksimum pada lebih kurang 271 dan 277 nm.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg *alprenolol hidroklorida*, kocok dengan 50 ml *etanol P* selama 10 menit, tambahkan *etanol P* secukupnya hingga 100,0 ml, saring. Encerkan 10,0 ml filtrat dengan *etanol P* secukupnya hingga 50,0 ml. Ukur serapan larutan pada maksimum lebih

kurang 271 nm. Hitung kadar $C_{15}H_{23}NO_2 \cdot HCl$: serapan jenis pada maksimum 271 nm adalah 65.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

SUSPENSI ORAL ALUMINA DAN MAGNESIA

Alumina and Magnesia Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina dan Magnesia mengandung Aluminium Hidroksida, $Al(OH)_3$ dan Magnesium Hidroksida, $Mg(OH)_2$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

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

B. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas. Larutkan endapan dalam *asam klorida P*: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli*.

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

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

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

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

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

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

klorida 3 N dengan pemanasan perlahan. Dinginkan, tambahkan air hingga 250 ml, saring: 20 ml filtrat menunjukkan sulfat tidak lebih dari 0,4 ml *asam sulfat 0,02 N*.

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

Penetapan kadar aluminium hidroksida

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

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

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

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

Penetapan kadar magnesium hidroksida

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

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

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

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

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

Penandaan Diberi etiket untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah gel

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

TABLET ALUMINA DAN MAGNESIA Alumina and Magnesia Tablet

Tablet Alumina dan Magnesia mengandung Aluminium Hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan Magnesium Hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada 700 mg tablet yang diserbuk haluskan tambahkan 10 ml asam klorida 3 N dan 5 tetes merah metil LP, panaskan hingga mendidih dan tambahkan amonium hidroksida 6 N hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi Magnesium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

B. Cuci endapan yang diperoleh dari uji Identifikasi A dengan larutan amonium klorida P (1 dalam 50) panas, larutkan endapan dalam asam klorida P: larutan menunjukkan reaksi Aluminium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 10 menit. Gunakan cairan lambung buatan LP.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan Keragaman bobot untuk Alumina dan Magnesia.

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

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

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

Penetapan kadar aluminium hidroksida

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

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet setara dengan lebih kurang 1200 mg. Timbang saksama sejumlah serbuk aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 150 ml, tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 30 ml asam klorida 3 N. Lakukan seperti tertera pada Larutan uji pada Penetapan kadar aluminium hidroksida dalam Suspensi Oral Alumina dan Magnesia. Dimulai dari "Jika perlu panaskan secara perlahan".

Prosedur Lakukan Prosedur seperti tertera pada Penetapan kadar aluminium hidroksida dalam Suspensi Oral Alumina dan Magnesia.

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

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar aluminium hidroksida.

Prosedur Lakukan Prosedur seperti tertera pada Penetapan kadar magnesium hidroksida dalam Suspensi Oral Alumina dan Magnesia.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Tablet dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, yang dapat dicantumkan untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$.

SUSPENSI ORAL ALUMINA DAN MAGNESIA KARBONAT Alumina and Magnesia Carbonate Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina dan Magnesia Karbonat mengandung Aluminium Hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dan Magnesium Karbonat, MgCO_3 , masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 1 g ke dalam labu yang dilengkapi dengan sumbat dan pipa kaca, ujungnya dicelupkan ke dalam tabung reaksi yang berisi kalsium hidroksida LP. Tambahkan 5 ml asam klorida 3 N ke dalam labu dan tutup segera: akan terbentuk gas dalam labu dan akan terbentuk endapan dalam tabung reaksi.

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

C. Cuci endapan yang diperoleh dari uji Identifikasi B dengan larutan amonium klorida P (1 dalam 50) panas, larutkan endapan dalam asam klorida P: larutan menunjukkan reaksi Aluminium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli*, *Salmonella species*, *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

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

$$0,55(0,0385 A) + 0,8(0,024 M)$$

0,0385 dan 0,024 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan MgCO_3 dalam mEq; A dan M berturut-turut adalah jumlah $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan MgCO_3 dalam mg, yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

pH <1071> Antara 7,5 dan 9,5.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Larutan kalium klorida Buat larutan yang mengandung 4,5 g kalium klorida per 100 ml.

Larutan persediaan aluminium Timbang saksama 1 g logam aluminium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml asam klorida 6 N, kocok hingga aluminium dan asam bereaksi, biarkan reaksi hingga aluminium larut sempurna, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-ml yang terpisah dan masing-masing berisi 10 ml Larutan kalium klorida, tambahkan berturut-turut 9,0, 10,0 dan 11,0 ml Larutan persediaan aluminium, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan baku ini berturut-turut mengandung aluminium 90, 100 dan 110 μg per ml.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, ukur saksama sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 75 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 25 ml asam klorida 6 N, panaskan di atas tangas uap selama 30 menit dengan sesekali diaduk. Biarkan dingin, masukkan dengan bantuan air ke dalam labu tentukur 250-ml yang berisi 25 ml Larutan kalium klorida, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan Spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>. Ukur secara berurutan serapan Larutan baku dan Larutan uji pada garis emisi aluminium 309,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" aluminium dan nyala asetilen-nitrogen oksida, gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{78,00}{26,98}\right)(0,25)\left(\frac{A_U}{R_S}\right)$$

78,00 adalah bobot molekul aluminium hidroksida dan 26,98 adalah bobot atom aluminium; A_U adalah serapan Larutan uji; R_S adalah rata-rata tiga perbandingan serapan Larutan baku terhadap masing-masing kadarnya, dalam μg aluminium per ml.

Penetapan kadar magnesium karbonat

Larutan lantanum klorida Buat larutan lantanum klorida dalam air yang mengandung 5 mg per ml.

Larutan persediaan magnesium Timbang saksama 1 g logam magnesium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 50 ml air, tambahkan secara perlahan 10 ml asam klorida P, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-ml terpisah yang masing-masing berisi 10 ml Larutan lantanum klorida, tambahkan berturut-turut 1,70 dan 1,80 ml Larutan persediaan magnesium, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan baku ini berturut-turut mengandung magnesium lebih kurang 1,70 dan 1,80 μg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume Larutan uji dalam Penetapan kadar aluminium hidroksida, encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 6 μg magnesium karbonat per ml.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan Spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>. Ukur secara bersamaan serapan Larutan baku dan Larutan uji pada garis emisi magnesium 285,2 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" aluminium dan nyala asetilen-udara, gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg magnesium karbonat, MgCO_3 , dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{84,31}{24,31}\right)\left(\frac{V}{1000}\right)\left(\frac{A_U}{R_S}\right)$$

84,31 adalah bobot molekul magnesium karbonat; 24,31 adalah bobot atom magnesium dan V adalah volume pengenceran Larutan uji; A_U adalah serapan Larutan uji; R_S adalah rata-rata perbandingan serapan Larutan baku terhadap masing-masing kadarnya dalam μg magnesium per ml.

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

TABLET ALUMINA DAN MAGNESIUM KARBONAT

Alumina and Magnesium Carbonate Tablet

Tablet Alumina dan Magnesium Karbonat mengandung Aluminium Hidroksida $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan magnesium karbonat MgCO_3 masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 1 g serbuk tablet ke dalam labu yang dilengkapi dengan sumbat dan pipa kaca,

ujung pipa dicelupkan ke dalam tabung reaksi yang berisi *kalsium hidroksida LP*. Tambahkan 3 ml *asam klorida 3 N* ke dalam labu dan tutup segera: akan terbentuk gas dalam labu dan akan terbentuk endapan dalam tabung reaksi.

B. Pada 7 g serbuk tablet, tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N* dan 25 ml air dan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

C. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, larutkan endapan dalam *asam klorida P*: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 10 menit. Gunakan *cairan lambung buatan LP*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk aluminium hidroksida dan magnesium karbonat.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Larutan kalium klorida Buat larutan yang mengandung 4,5 g kalium klorida per 100 ml.

Larutan persediaan aluminium Timbang saksama lebih kurang 1000 mg logam aluminium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml *asam klorida 6 N*, kocok hingga aluminium dan asam bereaksi, biarkan reaksi hingga aluminium larut sempurna, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-ml yang terpisah dan masing-masing berisi 10 ml *Larutan kalium klorida* tambahkan berturut-turut 9,0; 10,0 dan 11,0 ml *Larutan persediaan aluminium*, encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini berturut-turut mengandung aluminium lebih kurang 90,0; 100,0 dan 110,0 µg per ml.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, ukur saksama sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 75 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 25 ml *asam klorida 6 N*, panaskan di atas tangas uap selama 30 menit dengan sesekali diaduk. Biarkan dingin, masukkan dengan bantuan air ke dalam labu tentukur 250-ml yang berisi 25 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya <1191>*. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi aluminium 309,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan

lampu "*hollow cathode*" aluminium dan nyala asetilen-nitrogen oksida, gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, dalam suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{78,00}{26,98}\right)(0,25)\left(\frac{A_U}{R_S}\right)$$

78,00 adalah bobot molekul aluminium hidroksida dan 26,98 adalah bobot atom aluminium; A_U adalah serapan *Larutan uji*; R_S adalah rata-rata tiga perbandingan serapan *Larutan baku* terhadap masing-masing kadarnya, dalam µg aluminium per ml.

Penetapan kadar magnesium karbonat

Larutan lantanum klorida Buat larutan *lantanum klorida* dalam air yang mengandung 5 mg per ml.

Larutan persediaan magnesium Timbang saksama lebih kurang 1000 mg logam magnesium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 50 ml air, tambahkan secara perlahan 10 ml *asam klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-ml terpisah yang masing-masing berisi 10 ml *Larutan lantanum klorida*, tambahkan berturut-turut 1,70 dan 1,80 ml *Larutan persediaan magnesium*, encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini berturut-turut mengandung magnesium lebih kurang 1,70 dan 1,80 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar aluminium hidroksida*, encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 6 µg magnesium karbonat per ml.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*. Ukur secara bersamaan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi magnesium 285,2 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "*hollow cathode*" magnesium dan nyala asetilen-udara, gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, magnesium karbonat, $(MgCO_3)$, dalam suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{84,31}{24,31}\right)\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{A_U}{R_S}\right)$$

84,31 adalah bobot molekul magnesium karbonat; 24,31 adalah bobot atom magnesium; D adalah kadar magnesium karbonat dalam µg per ml dalam *Larutan uji*; L adalah kadar mg magnesium karbonat yang tercantum dalam etiket.

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

SUSPENSI ORAL ALUMINA DAN MAGNESIUM TRISILIKAT Alumina and Magnesium Trisilicate Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat mengandung Aluminium Hidroksida, $Al(OH)_3$, dan Magnesium Trisilikat, $Mg_2Si_2O_8$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

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

B. Cuci padatan pada kertas saring yang diperoleh dari uji Identifikasi A dengan larutan amonium klorida P (1 dalam 50) panas, tambahkan 10 ml asam klorida 3 N, saring: filtrat menunjukkan reaksi Aluminium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

C. Masukkan kertas saring dan isinya yang diperoleh dari uji Identifikasi B ke cawan platina kecil, pijarkan, dinginkan dalam desikator dan timbang. Basahkan residu dengan air, tambahkan 6 ml asam fluorida P. Uapkan hingga kering, pijarkan selama 5 menit, dinginkan dalam desikator, timbang: hilangnya bobot yang tidak lebih dari 10% bobot residu pada pemijaran awal menunjukkan adanya SiO_2 .

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq.

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

Penetapan kadar aluminium hidroksida

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

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral, timbang saksama lebih kurang 10 g suspensi oral, masukkan ke dalam gelas piala yang telah ditara. Tambahkan 50 ml air dan 10 ml asam klorida P, digesti pada tangas uap selama 1 jam. Dinginkan dan saring ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci kertas saring dengan air, masukkan ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

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

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

Penetapan kadar magnesium trisilikat

Larutan kalium klorida Buat seperti tertera pada Penetapan kadar aluminium hidroksida.

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

Prosedur Pipet 20 ml Larutan uji, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 180 ml air dan 20 ml trietanolamina P, aduk. Tambahkan 10 ml dapar amonia-amonium klorida LP dan 3 tetes Larutan hitam eriokrom T, dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu 3° - 4°, angkat. Titrasi dengan dinatrium edetat 0,05 M LV hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 6,521 mg $Mg_2Si_2O_8$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ALUMINA DAN MAGNESIUM TRISILIKAT Alumina and Magnesium Trisilicate Tablet

Tablet Alumina dan Magnesium Trisilikat mengandung Aluminium Hidroksida, $Al(OH)_3$, dan Magnesium Trisilikat, $Mg_2Si_2O_8$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Lakukan uji Identifikasi seperti tertera pada Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 10 menit. Gunakan cairan lambung buatan LP. [Catatan Tablet yang harus dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan, dibebaskan dari persyaratan ini.]

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan Keragaman bobot untuk Aluminium Hidroksida dan Magnesium Trisilikat.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

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

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 40 ml asam klorida 3 N. Jika perlu panaskan perlahan hingga

larut, dinginkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci gelas piala dengan air, masukkan ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

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

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

Penetapan kadar magnesium trisilikat

Larutan kalium klorida Buat larutan dalam air yang mengandung 5 g kalium klorida per 100 ml.

Larutan persediaan magnesium Masukkan 1000 mg logam magnesium ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 50 ml air, tambahkan secara perlahan 10 ml *asam klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-ml yang terpisah, tambahkan berturut-turut 16,0; 18,0 dan 20,0 ml *Larutan persediaan magnesium*. Pada masing-masing labu tambahkan 2,0 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini berturut-turut mengandung magnesium lebih kurang 1,6; 1,8 dan 2,0 μg per ml. [Catatan Larutan dibuat pada saat akan digunakan.]

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg magnesium trisilikat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *asam sulfat 18 N*. Panaskan di atas tangas uap selama 30 menit dengan sesekali diaduk. Biarkan dingin, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang 20 ml filtrat pertama. Masukkan 20,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, tambahkan 2,0 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya <1191>*. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi magnesium 285,2 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" magnesium dan nyala asetilen-nitrogen oksida, gunakan air sebagai blangko. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar magnesium dalam μg per ml, buat garis lurus dari 3 titik. Dari grafik yang diperoleh, tetapkan kadar magnesium, C dalam μg per ml *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg magnesium trisilikat, $Mg_2Si_3O_8$, yang digunakan dengan rumus:

$$0,5C \left(\frac{260,86}{48,62} \right)$$

260,86 adalah bobot molekul magnesium trisilikat anhidrat; 48,62 adalah dua kalinya bobot atom magnesium.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$.

SUSPENSI ORAL ALUMINA, MAGNESIA DAN KALSIUM KARBONAT Alumina, Magnesia and Calcium Carbonate Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat mengandung Aluminium Hidroksida $Al(OH)_3$; Magnesium Hidroksida $Mg(OH)_2$ dan Kalsium Karbonat $CaCO_3$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada 5 g suspensi oral, tambahkan 25 ml *asam sulfat 2 N*, aduk dan biarkan selama 5 menit. Tambahkan 25 ml *etanol P*, aduk, masukkan dalam tangas es selama 30 menit. Saring dalam keadaan dingin, simpan filtrat untuk uji *Identifikasi B*. Cuci endapan dengan 50 ml *asam sulfat 0,75 N*, buang cucian: larutkan endapan yang diperoleh dalam *asam klorida 3 N*, saring, filtrat menunjukkan reaksi *Kalsium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

B. Pada filtrat yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pendidihan selama 2 menit, saring melalui kertas saring (simpan filtrat untuk uji *Identifikasi C*). Cuci endapan dengan 350 ml larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, buang cucian: larutkan endapan yang diperoleh dalam *asam klorida 3 N*, menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

C. Filtrat yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli*.

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

$$0,55(0,0385 A) + 0,8(0,0343 M) + 0,9(0,02 C)$$

0,0385;0,0343 dan 0,02 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$; magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dan kalsium karbonat, CaCO_3 dalam mEq; *A, M* dan *C* berturut-turut adalah jumlah aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$; magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dan kalsium karbonat, CaCO_3 dalam suspensi, dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,14%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g dalam 3 ml *asam nitrat P*, tambahkan air hingga 100 ml dan saring: 10 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 1,0 ml *asam klorida 0,02 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g suspensi dalam 7 ml *asam klorida 3 N* dengan pemanasan perlahan. Dinginkan, tambahkan air hingga 250 ml, saring: 20 ml filtrat menunjukkan sulfat tidak lebih dari 0,4 ml *asam sulfat 0,02 N*.

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

Penetapan kadar aluminium hidroksida

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

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, timbang saksama sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 600 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang telah ditara. Tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 40 ml *asam klorida 3 N*. Jika perlu panaskan secara perlahan hingga larut, dinginkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci gelas piala dengan air, tambahkan cucian ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

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

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

Penetapan kadar magnesium hidroksida

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

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

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 40 mg magnesium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 200 ml air dan 20,0 ml *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 50 ml *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 2 tetes *Larutan hitam eriokrom T* dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu 3° - 4°, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

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

Penetapan kadar kalsium karbonat

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

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 50 mg kalsium karbonat, masukkan ke dalam gelas piala 500 ml, tambahkan 200 ml air dan 5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2) dan 250 mg *biru hidroksi naftol P*. Aduk dengan pengaduk magnetik, titrasi segera dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga larutan berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 5,004 mg CaCO₃

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

Penandaan Diberi etiket untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$.

TABLET KUNYAH ALUMINA, MAGNESIA DAN KALSIUM KARBONAT Alumina, Magnesia and Calcium Carbonate Chewable Tablet

Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat mengandung Aluminium Hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$; Magnesium Hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dan Kalsium Karbonat, CaCO_3 masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Pada 3 g tablet yang diserbukhaluskan tambahkan 25 ml air dan 25 ml *asam sulfat 2 N*, aduk dan panaskan pada tangas uap selama 10 menit. Dinginkan dan tambahkan 50 ml *etanol P*, aduk: campuran yang diperoleh menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi A, B dan C* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat* dimulai dari uji *Identifikasi A* "Masukkan dalam tangas es selama 30 menit".

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 45 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk alumina, magnesia dan kalsium karbonat.

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

$$0,55(0,0385 A) + 0,8(0,0343 M) + 0,9(0,02 C)$$

0,0385; 0,0343 dan 0,02 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$; magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dan kalsium karbonat, CaCO_3 dalam mEq; *A*, *M* dan *C* berturut-turut adalah jumlah aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$; magnesium hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dan kalsium karbonat, CaCO_3 dalam serbuk tablet yang digunakan, dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 40 ml *asam klorida 3 N*. Panaskan hingga mendidih, dinginkan dan saring, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci gelas piala dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat*.

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

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Titran dinatrium edetat dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar aluminium hidroksida*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat*.

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

Penetapan kadar kalsium karbonat

Titran dinatrium edetat dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar aluminium hidroksida*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur Penetapan kadar kalsium karbonat* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat*.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 5,004 mg CaCO_3 .

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket harus tertera "Tablet dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan". Tablet dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, yang dapat dicantumkan untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$.

SUSPENSI ORAL ALUMINA, MAGNESIA DAN SIMETIKON **Alumina, Magnesia and Simethicone Oral Suspension**

Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon mengandung Aluminium Hidroksida, $\text{Al}(\text{OH})_3$, dan Magnesium Hidroksida, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dan mengandung polidimetilsiloksan $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_6$ tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Polidimetilsiloksan BPFI*, campur sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Setelah dibuka, simpan dalam gas inert.

Identifikasi

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

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

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

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli*.

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

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

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

Aktivitas penghilang busa Tidak lebih dari 45 detik.

Larutan busa Larutkan 500 μ FD & C biru No. 1 dan 1 g *oktosinol 9 P* dalam 100 ml *asam klorida 0,1 N*.

Prosedur [Catatan Masing-masing uji menggunakan wadah kaca 250 ml yang belum dipakai dan bersih.] Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 20 mg polidimetilsiloksan, masukkan ke dalam wadah kaca berbentuk silinder 250 ml dan dilengkapi dengan tutup 50 mm yang berisi 100 ml *Larutan busa* yang telah dihangatkan hingga 37°. Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Aktivitas penghilang busa* dalam *Simetikon*, dimulai dari "tutup wadah".

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

Natrium

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

Larutan persediaan natrium klorida Timbang saksama sejumlah *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 115° selama 2 jam, larutkan dalam air, encerkan secara bertahap dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar 25,42 μ g per ml (10 μ g per ml natrium).

Larutan baku Buat pada saat akan digunakan. Ke dalam dua labu tentukur 100-ml, masukkan masing-masing 4 ml *asam klorida 1 N* dan 10 ml.

Larutan kalium klorida. Ke dalam masing-masing labu tambahkan 5,0 ml dan 10,0 ml *Larutan persediaan natrium klorida*. Encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini berturut-turut mengandung lebih kurang 0,5 dan 1,0 μ g natrium per ml.

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

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*. Ukur

secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi natrium 589,0 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" natrium dan nyala asetilen-udara, lakukan penetapan blangko, menggunakan larutan berikut: pipet 4 ml *asam klorida 1 N* dan 10,0 ml *Larutan kalium klorida*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar natrium dalam μ g per ml dan buat garis lurus. Dari grafik yang diperoleh, tetapkan kadar natrium, C, dalam μ g per ml *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg natrium yang digunakan dengan rumus:

$$0,4 C$$

Penetapan kadar aluminium hidroksida

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

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

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

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

Penetapan kadar magnesium hidroksida

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

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

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

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

Penetapan kadar polidimetilsiloksan

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

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, dengan melarutkan lebih kurang 50 mg *Polidimetilsiloksan BPF1* yang ditimbang saksama dalam wadah berisi 25,0 ml *toluen P*, tambahkan 40 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, tambahkan air sejumlah volume sama dengan suspensi oral yang digunakan. Lakukan penetapan blangko menggunakan campuran 10 ml *toluen P* dan 0,5 g *natrium sulfat anhidrat P*, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

Prosedur Ukur secara bersamaan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 0,5 mm pada panjang gelombang serapan maksimum 7,9 µm menggunakan spektrofotometer inframerah. Lakukan penetapan blangko. Hitung jumlah dalam mg polidimetilsiloksan, $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$, dalam suspensi yang digunakan dengan rumus :

$$\left(\frac{W}{V}\right)\left(\frac{A_u}{A_s}\right)$$

W adalah bobot dalam mg, *Polidimetilsiloksan BPF1* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; *V* adalah volume zat uji yang digunakan dalam ml; *A_u* dan *A_s* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Penandaan Diberi etiket untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, Al(OH)₃. Pada etiket dicantumkan kandungan natrium, jika kadarnya lebih besar dari 1 mg per ml.

TABLET KUNYAH ALUMINA, MAGNESIA DAN SIMETIKON Alumina, Magnesia and Simethicone Chewable Tablet

Tablet Alumina, Magnesia dan Simetikon mengandung Aluminium Hidroksida, Al(OH)₃, dan Magnesium Hidroksida, Mg(OH)₂, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dan mengandung polidimetilsiloksan, $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$ tidak kurang 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

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

B. Pada sejumlah tablet yang telah diserbuk haluskan, setara dengan lebih kurang 600 mg magnesium hidroksida, tambahkan 25 ml *asam klorida 3 N* dan 25 ml air, campur. Didihkan secara perlahan selama 2 menit. Biarkan dingin dan saring. Tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pendidihan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

C. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan larutan panas *amonium klorida P* (1 dalam 50), larutkan endapan dalam *asam klorida P*: larutan menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi C* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon*.

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

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

0,0385 dan 0,0343 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, Al(OH)₃ dan magnesium hidroksida, Mg(OH)₂ dalam mEq; *A* dan *M* berturut-turut adalah jumlah dalam mg, aluminium hidroksida, Al(OH)₃ dan magnesium hidroksida, Mg(OH)₂ dalam serbuk tablet yang digunakan, dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Aktivitas penghilang busa Tidak lebih dari 45 detik.

Larutan busa Larutkan 500 µ FD & C biru No. 1 dan 1 g *oktosinol 9 P* dalam 100 ml *asam klorida 0,1 N*.

Prosedur [Catatan Masing-masing uji menggunakan wadah kaca 250 ml yang belum dipakai dan bersih.] Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih

kurang 20 mg simetikon, masukkan melalui penyaring dengan porositas 80 mesh ke dalam wadah kaca bersih (berbentuk tabung diameter 50 mm, kapasitas 250 ml, dilengkapi dengan tutup) yang berisi Larutan busa yang telah dihangatkan hingga 37°. Lakukan seperti tertera pada *Aktivitas penghilang busa dalam Simetikon*, dimulai dari "tutup wadah".

Natrium

Larutan kalium klorida, Larutan baku natrium klorida dan Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Natrium dalam Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan bobot rata-rata 1 tablet, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *asam klorida 1 N*, dididihkan selama 15 menit, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama, pipet 5 ml filtrat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 10 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Natrium dalam Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon*. Hitung jumlah dalam mg, natrium per tablet dengan rumus:

$$2C$$

Penetapan kadar aluminium hidroksida

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

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 800 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 150 ml, tambahkan 20 ml air, aduk. Tambahkan perlahan 30 ml *asam klorida 3 N*, aduk. Jika perlu panaskan perlahan hingga larut, dinginkan hingga suhu ruang, saring dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci penyaring dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida dalam Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon*.

Penetapan kadar magnesium hidroksida

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

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida dalam Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon*.

Penetapan kadar polidimetilsiloksan

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 33 mg simetikon, masukkan ke dalam wadah bulat bermulut sempit dan bertutup ulir

120 ml, tambahkan 40 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, aduk hingga terdispersi. Tambahkan 20 ml *toluen P*, tutup wadah dengan sumbat inert kocok selama 30 menit pada pengocok resiprokal (lebih kurang 200 osilasi per menit dan goyangan 38±2 mm). Masukkan campuran ke dalam corong pisah 125 ml, biarkan memisah. Angkat lapisan organik di bagian atas, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir yang berisi lebih kurang 2 g *natrium sulfat anhidrat P*. Tutup tabung, kocok kuat, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

Larutan baku Lakukan seperti pada *Larutan uji*, menggunakan lebih kurang 33 mg *Polidimetilsiloksan BPF1* yang ditimbang saksama. Lakukan penetapan blanko menggunakan campuran 10 ml *toluen P* dan 1 g *natrium sulfat anhidrat P*, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

Prosedur Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan sel 0,5 mm pada bilangan gelombang serapan maksimum 7,9 µm (1265,8 cm⁻¹), menggunakan spektrofotometer inframerah. Lakukan penetapan blanko. Hitung jumlah dalam mg polidimetilsiloksan, $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}]_n$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$W \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

W adalah bobot dalam mg, *Polidimetilsiloksan BPF1* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket tertera "Tablet dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan". Pada etiket harus dicantumkan kadar natrium, jika kadarnya lebih besar dari 5 mg per tablet. Pada etiket dapat dicantumkan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg Al(OH)₃.

GEL ALUMINIUM HIDROKSIDA Aluminium Hydroxide Gel

Aluminium hidroksida [21645-51-2]
Al(OH)₃

BM 78,00

Gel Aluminium Hidroksida adalah suspensi dari Aluminium Hidroksida bentuk amorf, sebagai hidroksida disubstitusi dengan karbonat. Mengandung Aluminium Hidroksida setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Al(OH)₃, dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung minyak permen, gliserol, sorbitol, sukrosa, sakarin atau penambah rasa lain dan dapat mengandung bahan antimikroba yang sesuai.

Pemerian Suspensi kental, putih, jika dibiarkan akan terjadi sedikit cairan jernih yang memisah.

Identifikasi

A. Masukkan 1 g zat dalam labu bersumbat dilengkapi pipa kaca yang ujungnya dicelupkan ke dalam *kalsium hidroksida LP* dalam tabung reaksi. Tambahkan ke dalam labu 5 ml *asam klorida 3 N* dan tutup segera: terbentuk gas dalam labu dan terbentuk endapan dalam tabung reaksi.

B. Larutan dalam labu yang diperoleh dari *Identifikasi A* memberikan reaksi *Aluminium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Batas mikroba <51> Jumlah mikroba aerob tidak lebih dari 100 per ml, dan tidak mengandung *Escherichia coli*.

Kapasitas penetralan asam <451> Tidak kurang dari 65,0% dari angka miliekuivalen yang dihitung dari hasil *Penetapan kadar* yang diperoleh. Tiap mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ mempunyai kapasitas penetralan asam 0,0385 miliekuivalen.

pH <1071> Antara 5,5 dan 8,0; lakukan penetapan secara potensiometrik.

Klorida Tidak lebih dari 4,7% dihitung terhadap kandungan aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$. Timbang saksama gel setara dengan 600 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, masukkan ke dalam cawan porselen. Tambahkan 0,1 ml *kalium kromat LP* dan 25 ml air. Aduk dan tambahkan *perak nitrat 0,1 N* hingga terjadi warna merah muda lemah yang stabil: diperlukan tidak lebih dari 8,0 ml *perak nitrat 0,1 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,8 % dihitung terhadap kandungan aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$; lakukan penetapan dengan menambahkan 5,0 ml *asam klorida 3 N* pada sejumlah gel yang ditimbang saksama setara dengan 300 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$. Panaskan sampai larut, dinginkan, encerkan dengan air sampai 250 ml dan saring bila perlu: 20 ml filtrat yang diperoleh menunjukkan sulfat tidak lebih keruh dari 0,20 ml *asam sulfat 0,02 N*.

Arsen <321> Metode I Tidak lebih dari 10 bpj, dihitung terhadap kandungan aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$. Buat *Larutan baku* seperti pada *Uji Batas Arsen*, kecuali 3 µg arsen diganti 5 µg. Buat *Larutan uji* sebagai berikut: Timbang saksama gel setara dengan 500 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, larutkan dalam 20 ml *asam sulfat 7 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 83 bpj, dihitung terhadap kandungan aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$; lakukan penetapan dengan melarutkan sejumlah gel yang ditimbang saksama setara dengan 240 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dalam 10 ml *asam klorida 3 N* dengan pemanasan, saring bila perlu dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Penetapan kadar

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

Prosedur Timbang saksama sejumlah gel setara dengan 1,5 g aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 15 ml *asam klorida P* dan panaskan perlahan-lahan sampai larut sempurna. Dinginkan, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 20 ml larutan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan secara berurutan sambil diaduk terus-menerus 25,0 ml *Titran dinatrium edetat*, dan 20 ml larutan dapar *asam asetat-amonium asetat LP*. Kemudian panaskan larutan mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan dan tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*. Titrasikan larutan dengan *zink sulfat 0,05 M LV* sampai warna berubah dari hijau lembayung menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko menggunakan 20 ml air.

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari pembekuan.

GEL ALUMINIUM HIDROKSIDA KERING Aluminium Hydroxide Dried Gel

Aluminium hidroksida [21645-51-2]
 $Al(OH)_3$

BM 78,00

Gel Aluminium Hidroksida Kering adalah bentuk amorf Aluminium Hidroksida, sebagian hidroksida disubstitusi dengan karbonat. Mengandung setara tidak kurang dari 76,5% Aluminium Hidroksida, $Al(OH)_3$, dan dapat mengandung Aluminium Karbonat dan Aluminium Bikarbonat basa dalam jumlah bervariasi.

Pemerian Serbuk amorf; putih; tidak berbau; tidak berasa.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol, larut dalam asam mineral encer dan dalam larutan alkali hidroksida.

Baku pembanding *Gel Aluminium Hidroksida Kering BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

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

B. Larutkan 500 mg dalam 10 ml *asam klorida 3 N* dengan penghangatan: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* cara *A*, *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Kapasitas penetralan asam <451> Tidak kurang dari 25,0 miliekuivalen per gram; lakukan penetapan menggunakan 400 mg zat seperti tertera pada *Serbuk dalam Larutan Uji*.

pH <1071> Tidak lebih dari 10,0; lakukan menggunakan larutan terdispersi dalam air (1 dalam 25).

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,85%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 1,0 g dalam 30 ml *asam nitrat 2 N*, dididihkan, tambahkan air hingga 100 ml dan saring. Encerkan 5,0 ml filtrat dengan air volume sama: menunjukkan klorida tidak lebih keruh dari 0,60 ml *asam klorida 0,02 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,6%, lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 330 mg zat dalam 15 ml *asam klorida 3 N*, dididihkan, tambahkan air hingga 250 ml dan saring: 25,0 ml filtrat menunjukkan sulfat tidak lebih keruh dari 0,20 ml *asam sulfat 0,02 N*.

Arsen <321> Metode I Tidak lebih dari 8 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut : Larutkan 1,5 g zat dalam 80 ml *asam sulfat 7 N*, encerkan dengan air hingga 220 ml; 55 ml larutan memenuhi syarat *Uji Batas Arsen* tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N* seperti tertera pada *Prosedur*.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 60 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 330 mg zat dalam 10 ml *asam klorida 3 N* dengan pemanasan, jika perlu saring, encerkan dengan air hingga 25 ml.

Penetapan kadar

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

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, larutkan dalam 15 ml *asam klorida P* dengan pemanasan, dinginkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan air sampai tanda dan campur. Pipet 20 ml larutan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan secara berurutan 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*, panaskan larutan hingga hampir mendidih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05M LV* sampai berwarna merah muda cerah. Lakukan penetapan blangko menggunakan 20 ml air.

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ALUMINIUM KALIUM SULFAT

Tawas

Aluminum Potassium Sulfate

Aluminium kalium sulfat (1:1:2) dodekahidrat (7784-24-9)
 $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ BM 474,38

Aluminium Kalium Sulfat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $AlK(SO_4)_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur kasar tidak berwarna, pecahan hablur atau serbuk putih; tidak berbau; rasa agak manis dan kelat. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air mendidih; mudah larut meskipun lambat dalam gliserin; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Pada larutan (1 dalam 20) tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida 1 N*: terbentuk endapan yang larut dalam pereaksi berlebih. Tidak terbentuk amoniak.

B. Bakar di dalam nyala api (tidak berwarna) terjadi nyala warna ungu.

C. Pada 5 ml larutan jenuh tambahkan 10 ml *natrium bitartrat LP* terbentuk endapan hablur; putih dalam waktu 30 menit

D. Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Aluminium* cara A dan B, dan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Susut pengeringan <1121> Antara 43,0% - 46,0%; lakukan pengeringan dengan cara sebagai berikut: Panaskan 2,0 g zat dalam krus porselen di dalam tanur pada suhu 200°. Naikkan suhu 400° dan keringkan pada suhu 400° hingga bobot tetap. Dinginkan dalam desikator dan timbang.

Arsen <321> Metode I Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam air sampai 20 ml, tambahkan 5 ml *asam klorida 0,1 N*. Uapkan larutan dalam cawan porselen sampai kering. Tambahkan 20 ml air pada residu, dan tambahkan 50 mg *hidroksilamina hidroklorida P*. Panaskan larutan di atas tangas uap selama 10 menit, dinginkan, encerkan dengan air hingga 25 ml, lanjutkan penetapan, kecuali pada *Larutan baku* tambahkan 50 mg *hidroksilamin hidroklorida P*.

Besi <321> Pada 20 ml larutan (1 dalam 150) tambahkan 5 tetes *kalium heksasianoferat(II) LP*: tidak segera terjadi warna biru.

Penetapan kadar

Titran dinatrium edetat Larutkan 18,6 g *dinatrium edetat P* dalam air hingga 1000 ml dan bakukan larutan

dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g kawat aluminium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml campuran asam klorida P-air (1:1). Goyang labu dan diamkan hingga seluruh aluminium terlarut. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan dengan pengadukan terus-menerus berturut-turut 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*, didihkan hati-hati selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP* dan titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga terjadi warna merah muda cerah. Lakukan penetapan blangko. Hitung molaritas larutan dengan rumus:

$$\frac{W}{26,98V}$$

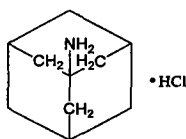
W adalah bobot dalam mg aluminium dalam larutan yang digunakan; *V* adalah volume dalam ml *Titran dinatrium edetat* yang digunakan.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, basahkan dengan 1 ml *asam asetat glasial P* dan tambahkan 50 ml air; 50,0 ml *titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*. Hangatkan di atas tangas uap sampai melarut sempurna, didihkan perlahan selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M* sampai berwarna merah muda cerah. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *titran dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 12,91 mg $AlK(SO_4)_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AMANTADIN HIDROKLORIDA Amantadine Hydrochloride



1-Adamantanamina Hidroklorida [665-66-7]
 $C_{10}H_{17}N.HCl$ BM 187,71

Amantadin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{10}H_{17}N.HCl$.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Amantadin Hidroklorida BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Larutkan lebih kurang 50 mg dalam 10 ml *asam klorida 0,1 N*, saring ke dalam corong pisah, tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 5 N* dan ekstraksi dengan 5 ml *diklorometan P*. Saring ekstrak melalui *natrium sulfat anhidrat P*, bilas *natrium sulfat anhidrat P* dengan 2 ml *diklorometan P*; spektrum serapan inframerah filtrat dalam sel 1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amantadin Hidroklorida BPF1*.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 2 g zat dalam 10 ml air; larutan jernih dan hampir tidak berwarna.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 5).

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 ml *asam asetat 1 N* pada *Larutan uji*.

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 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 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 anhidrat sulfat 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom leburan silika 30 m x 0,53 mm 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 naikan 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*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 *Amantandin Hidroklorida BPFI* dalam mg yang digunakan dalam *Larutan baku*; dan W_u adalah bobot zat dalam mg, yang digunakan dalam *Larutan uji*.

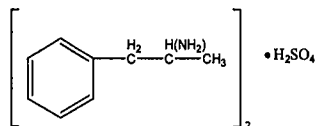
Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode I Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, larutkan dalam campuran 30 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml *raksa(II) asetat LP*, Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode yang sesuai. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 18,77 mg $C_{10}H_{17}N.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AMFETAMIN SULFAT Amphetamine Sulphate



(±) *α*-Metilfenetilamina sulfat (2:1) [60-13-9]
 $(C_9H_{13}N)_2 \cdot H_2SO_4$ BM 368,49

Amfetamin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $(C_9H_{13}N)_2 \cdot H_2SO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; agak pahit. Larutan bersifat asam terhadap lakmus dengan pH 5 - 6.

Kelarutan Mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan 100 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dinginkan hingga lebih kurang 10°, tambahkan 1 ml campuran *benzoil kloridater P* (1:2) tutup dan kocok selama 3 menit. Saring endapan, cuci dengan lebih kurang 10 ml air dingin dan rekristalisasi dari *etanol encer P*, terbentuk hablur turunan benzoil dari amfetamin, setelah pengeringan pada suhu 80° selama 3 jam, melebur antara 131° - 135°, menggunakan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Jarak lebur atau Suhu lebur <1021>*.

B. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Dekstroamfetamin Larutan (1 dalam 50) tidak optik aktif.

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

Pengencer Encerkan 3,12 ml *asam fosfat P* dengan air hingga 1000 ml.

Larutan dapar Larutkan 2,16 g *natrium 1-oktanasulfonat P* dalam 1000 ml air, dan tambahkan 1,0 ml *triethylamin P*. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar-asetonitril P-metanol P* (144:37:19), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,003 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam 50 ml *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 15 cm x

4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku persediaan*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; resolusi, *R*, antara puncak amfetamin dan puncak lain jika ada, tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat uji dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Dekstroamfetamin Sulfat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg amfetamin sulfat yang digunakan untuk *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak Amfetamin *Larutan baku*.

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

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 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, dan buat koreksi bila perlu.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 36,85 mg (C₉H₁₃N)₂.H₂SO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI AMFETAMIN SULFAT Amphetamine Sulphate Injection

Injeksi Amfetamin Sulfat mengandung Amfetamin Sulfat, (C₉H₁₃N)₂.H₂SO₄, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Amfetamin Sulfat*.

pH <1071> 5,8 - 6,3.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titrasi Bebas Air <681> Metode I*, menggunakan sisa yang diperoleh sebagai berikut: Sejumlah volume injeksi setara dengan 300 mg zat, masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan 4 ml *natrium karbonat LP*, ekstraksi empat kali tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*. Saring kumpulan ekstrak melalui kapas yang dilapisi dengan *natrium sulfat anhidrat P*, uapkan ekstrak di atas tangas air.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 36,85 mg (C₉H₁₃N)₂.H₂SO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal.

TABLET AMFETAMIN SULFAT Amphetamine Sulphate Tablet

Tablet Amfetamin Sulfat mengandung Amfetamin Sulfat (C₉H₁₃N)₂.H₂SO₄, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Dekstroamfetamin Sulfat BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

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

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*.

Media disolusi : 500 ml air.

Alat tipe I: 100 rpm.

Waktu : 45 menit.

Fase gerak Larutkan 1,1 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 575 ml air. Tambahkan 25 ml *asam asetat encer P* (14 dalam 100) dan 400 ml *metanol P*. Jika perlu atur pH hingga 3,3±0,1 dengan penambahan tetes demi tetes *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan*

baku, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 500 µl) filtrat alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah (C₉H₁₃N)₂H₂SO₄ terlarut dan bandingkan dengan larutan baku *Dekstroamfetamin Sulfat BPFi* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) (C₉H₁₃N)₂H₂SO₄, dari jumlah tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dekstroamfetamin Sulfat BPFi*, larutkan dalam asam sulfat 2 N (yang dijenuhkan dengan kloroform P), dan encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,5 mg per ml dekstroamfetamin sulfat.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg amfetamin sulfat, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 2 ml larutan asam klorida P (1 dalam 100) goyang perlahan-lahan hingga serbuk basah, hangatkan di atas tangas uap selama lebih kurang 1 menit dengan sesekali digoyang perlahan dan dinginkan. Tambahkan 3 g tanah silika yang telah dimurnikan dan campur hingga diperoleh campuran halus.

Kolom kromatografi Siapkan kolom kromatografi 30 cm x 2,5cm, masukkan segumpal wol kaca halus. Tempatkan 2 g tanah silika yang telah dimurnikan, masukkan ke dalam labu piala 100 ml, tambahkan 1 ml asam klorida 0,1 N dan campur sampai diperoleh masa seperti bubuk. Pindahkan campuran ke dalam kolom, mampatkan. Masukkan *Larutan uji*, bilas labu dengan 1 g tanah silika yang telah dimurnikan, masukkan ke dalam kolom, kemudian tutup dengan wol kaca.

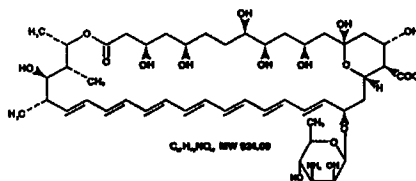
Prosedur Cuci kolom dengan 100 ml kloroform jenuh air, buang hasil cucian. Tempatkan corong pisah 125 ml yang berisi 10 ml asam sulfat 2 N di bawah kolom. Tambahkan melalui kolom 35 ml kloroform amoniakal yang dibuat dengan menyeimbangkan (2 ml amonium hidroksida P dan 100 ml kloroform P), kemudian tambahkan 70 ml kloroform jenuh air. Pindahkan corong pisah, kocok kuat-kuat selama 1 menit dan biarkan lapisan memisah, buang lapisan kloroform. Gunakan 10 ml larutan asam garam sulfat dari amfetamin sebagai larutan uji. Kemudian secara berturut-turut tetapkan serapan larutan dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1-cm pada 280 nm dan pada panjang gelombang maksimum serapan sekitar 257 nm dengan menggunakan asam sulfat 2 N jenuh kloroform sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, amfetamin sulfat, (C₉H₁₃N)₂H₂SO₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus sebagai berikut:

$$0,01C \frac{(A_{U257} - A_{U280})}{(A_{S257} - A_{S280})}$$

C adalah kadar dalam µg per ml *Dekstroamfetamin sulfat BPFi* dalam *Larutan baku*; A_S adalah serapan *Larutan baku* dan A_U adalah serapan *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

**AMFOTERISIN B
Amphotericin B**



Asam [1R-(1R*,3S*,5R*,6R*,9R*,11R*,15S*,16R*,17R*,18S*,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R*,35S*,36R*,37S*)]-33-[(3-amino-3,6-dideoksi-β-D-mano piranosil)-oksi]-1,3,5,6,9,11,17,37-oktahidroksi-15,16,18-trimetil-13-okso-14,39dioksabisiklo[33.3.1]-nonatriakonta-19,21,23,25,27,29,31-heptaena-36-karboksilat [1397-89-3] C₄₇H₇₃NO₁₇ BM 924,09

Amfoterisin B mempunyai potensi tidak kurang dari 750 µg C₄₇H₇₃NO₁₇ per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; kuning sampai jingga; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam etanol mutlak, dalam eter, dalam benzen, dan dalam toluen; larut dalam dimetilformamida, dalam dimetil sulfoksida dan dalam propilen glikol; sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Amfoterisin B BPFi*; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. *Nistatin BPFi*; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 40° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* yang dibuat seperti tertera pada *Uji Amfoterisin A* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang yang sama antara 240 - 320 nm seperti pada *Larutan baku Amfoterisin B* dalam *Uji Amfoterisin A*, kecuali adanya puncak tambahan pada lebih kurang 304 nm. Spektrum serapan ultraviolet dan cahaya tampak larutan yang diperoleh dengan pengenceran *Larutan uji* dengan 9 volume *metanol P* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 320 - 400 nm seperti pada *Larutan baku Amfoterisin B*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%, sisa pengarangan dibasahi dengan 2 ml asam nitrat P dan 5 tetes asam sulfat P. [Catatan Amfoterisin B yang digunakan untuk menyiapkan sediaan dermatologi krim, losio, salep, suspensi oral dan kapsul: tidak lebih dari 3,0%.]

Amfoterisin A Tidak lebih dari 5,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg Amfoterisin B, larutkan dengan 10,0 ml dimetil sulfoksida P dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan baku Nistatin Timbang saksama lebih kurang 20 mg Nistatin BPFI, larutkan dengan 40,0 ml dimetil sulfoksida P dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan baku Amfoterisin B Timbang saksama lebih kurang 50 mg Amfoterisin B BPFI, larutkan dengan 10,0 ml dimetilsulfoksida P dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Prosedur Tetapkan serapan Larutan baku dan Larutan uji pada panjang gelombang 304 nm dan 282 nm, gunakan dimetil sulfoksida P dalam metanol P (1 dalam 62,5) sebagai blangko. Hitung persentase Amfoterisin A dengan rumus:

$$\frac{25W_N [(A_{B282} \times A_{U304}) - (A_{B304} \times A_{U282})]}{[(A_{B282} \times A_{NU304}) - (A_{B304} \times A_{N282})]} W_U$$

W_N adalah bobot Nistatin BPFI dalam mg; A_{B282} dan A_{B304} berturut turut adalah serapan Larutan baku Amfoterisin B pada panjang gelombang 282 nm dan 304 nm; A_{N282} dan A_{N304} berturut-turut adalah serapan Larutan baku Nistatin pada panjang gelombang 282 nm dan 304 nm; A_{U282} dan A_{U304} berturut-turut adalah serapan Larutan uji pada panjang gelombang 282 nm dan 304 nm; W_u adalah bobot Amfoterisin B dalam mg. [Catatan Amfoterisin B yang digunakan untuk sediaan dermatologi krim, losio, salep, suspensi oral dan kapsul mengandung tidak lebih dari 15% Amfoterisin A yang dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.]

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada Penetapan potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan di tempat dingin.

SALEP AMFOTERISIN B Amphotericin B Ointment

Salep Amfoterisin B adalah Amfoterisin B dalam dasar salep yang sesuai, mengandung Amfoterisin B, $C_{47}H_{73}NO_{17}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Amfoterisin B BPFI; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan.

Isi minimum <861>Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan campuran 20 ml karbon tetraklorida P-kloroform P-metanol P (2:2:1) sebagai ganti metanol P.

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

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau dalam wadah tertutup baik.

AMFOTERISIN B UNTUK INJEKSI Amphotericin B for Injection

Amfoterisin B untuk Injeksi adalah sediaan steril kompleks Amfoterisin B dan Natrium Deoksikolat dan satu atau lebih dapar yang sesuai, mengandung Amfoterisin B, $C_{47}H_{73}NO_{17}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Amfoterisin B BPFI; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. 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.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,0 unit Endotoksin FI per mg amfoterisin B. Bila digunakan atau dicantumkan pada etiket untuk injeksi intratekal, tidak lebih dari 0,9 unit Endotoksin FI per mg amfoterisin B.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*, menggunakan 50 mg zat tiap wadah.

pH <1071> Antara 7,2 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg amfoterisin B per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 8,0%; lakukan pengeringan dalam botol bertutup kapiler dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Syarat lain Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan uji 1 (Dalam wadah dosis tunggal) Larutkan sesuai dengan yang tertera pada etiket. Keluarkan seluruh isi menggunakan jarum suntik sesuai. Encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 20 µg amfoterisin B per ml.

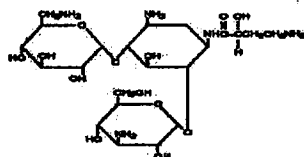
Larutan uji 2 (Jika etiket mencantumkan jumlah amfoterisin B dalam volume larutan terkonstitusi) Larutkan sesuai dengan yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume yang dikeluarkan menggunakan jarum suntik yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 20 µg amfoterisin B per ml.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> menggunakan volume *Larutan uji* yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Dapar nomor 10* untuk mendapatkan *Enceran larutan uji* yang mempunyai kadar setara dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*, simpan dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya.

AMIKASIN

Amikacin



O-3-Amino-3-deoksi- α -D-glukopiranosil(1 \rightarrow 4)-*O*-[6-deoksi- α -D-glukopiranosil(1 \rightarrow 6)]-*N*³-(4-amino-L-2-hidroksi-butiril)-2-deoksi-L-streptamina [37517-28-5]
C₂₂H₄₃N₅O₁₃ BM 585,61

Amikasin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg C₂₂H₄₃N₅O₁₃ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada tempat sejuk. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada tempat sejuk.

Identifikasi

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

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

Larutan baku Timbang sejumlah zat, 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 5 jam 30 menit 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-piridin 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*.

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

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 9,5 dan 11,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* tidak lebih dari 8,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

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

Fase gerak Buat larutan natrium hidroksida 0,115 N. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti 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 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 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 25 cm x 4 mm 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, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

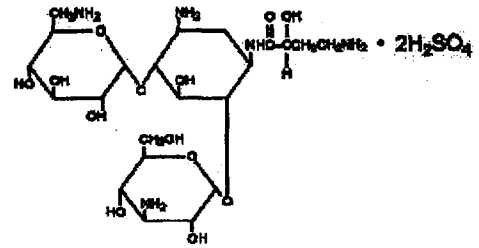
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg amikasin, C₂₂H₄₃N₅O₁₃, dalam tiap mg zat dengan rumus:

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

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.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMIKASIN SULFAT Amikacin Sulphate



O-3-Amino-3-deoksi α-D-glukopiranosil(1 → 4)-O-[6-amino-6-deoksi-α-D-glukopiranosil (1 → 6)]-N³-(4-amino-L-2-hidroksibutiril)-2-deoksi-L-streptamina sulfat (1:2 atau 1:1,8) [39831-55-5]
C₂₂H₄₃N₅O₁₃ · 1,8H₂SO₄ BM 762,14
C₂₂H₄₃N₅O₁₃ · 2H₂SO₄ BM 781,75

Amikasin Sulfat dengan perbandingan molar Amikasin dan Sulfat 1:2 mengandung setara tidak kurang dari 674 µg dan tidak lebih dari 786 µg C₂₂H₄₃N₅O₁₃ per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Amikasin Sulfat dengan perbandingan molar Amikasin dan Sulfat 1:1,8 mengandung setara tidak kurang dari 691 µg dan tidak lebih dari 806 µg C₂₂H₄₃N₅O₁₃ per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

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

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi dalam Amikasin.

Rotasi jenis <1081> Antara +76° dan +84°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per ml.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 4,0 (garam 1:2) atau antara 6,0 dan 7,3 (garam 1:1,8); lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 13,0%; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengurangan dibasahkan dengan 2 ml asam nitrat P dan 5 tetes asam sulfat P.

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

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 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 BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kadar amikasin dalam µg per mg *Amikasin BPHI*; *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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

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

INJEKSI AMIKASIN SULFAT Amikacin Sulphate Injection

Injeksi Amikasin Sulfat adalah larutan steril Amikasin Sulfat dalam *Air untuk Injeksi* atau larutan steril Amikasin dalam *Air untuk Injeksi* yang dibuat dengan bantuan Asam Sulfat, mengandung Amikasin, C₂₂H₄₃N₅O₁₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amikasin BPHI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk. *Kanamisin Sulfat BPHI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk. *Endotoksin BPHI*; [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.

Identifikasi

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

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,33 unit Endotoksin FI per mg.

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

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

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

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

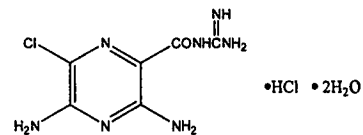
Hitung jumlah dalam mg amikasin, C₂₂H₄₃N₅O₁₃, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

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

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.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau wadah dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe III.

AMILORIDA HIDROKLORIDA Amiloride Hydrochloride



N-Amidino-3,5-diamino-6-kloropirazina karboksamida monohidroklorida dihidrat [17440-83-4]
C₆H₈ClN₇O.HCl.2H₂O BM 302,12

Amilorida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₆H₈ClN₇O.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk kuning hingga kuning kehijauan; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; tidak larut dalam eter, dalam etil asetat, dalam aseton dan dalam kloroform; mudah larut dalam dimetilsulfoksida; agak sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Amilorida Hidroklorida BPFi*; lakukan *Analisis termogravimetri* seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, panaskan dengan kenaikan suhu 10° per menit antara suhu kamar sampai 225° di bawah aliran *nitrogen P* dengan laju alir 40 ml per menit. Dari termogram tetapkan akumulasi penyusutan bobot selama pemanasan antara suhu kamar dan suhu lebih kurang 200° saat kurva mulai mendatar.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amilorida Hidroklorida BPFi* yang telah dikeringkan.

B. Buat larutan dalam air hingga kadar lebih kurang 600 µg per ml, dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 9,6 µg per ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Amilorida Hidroklorida BPFi*.

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

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dalam 100 ml campuran *metanol P*-air (1:1), titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik: diperlukan tidak lebih dari 0,30 ml (0,1% sebagai HCl).

Susut pengeringan Tidak kurang dari 11,0% dan tidak lebih dari 13,0%; [*Catatan Jumlah zat uji yang digunakan pada penetapan jika perlu dapat disesuaikan dengan kepekaan alat.*] Lakukan penetapan secara *Analisis Termal* <741> sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, panaskan dengan kenaikan suhu 10° per menit antara suhu kamar dan 225° di bawah aliran *nitrogen P* dengan laju alir 40 ml per menit. Dari termogram tetapkan akumulasi penyusutan bobot selama pemanasan antara suhu kamar dan suhu lebih kurang 200° saat kurva mulai mendatar.

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

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

Pelarut Gunakan pelarut *dimetil sulfoksida P*.

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

Fase gerak Campuran *tetrahidrofur*an *P*-amonium *hidroksida 3 N* (15:2)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amilorida Hidroklorida BPFi* dan buat satu seri larutan A, B, C, D, E dan F dengan melarutkan dan mengencerkan dalam campuran *metanol P*-*kloroform P* (4:1) hingga kadar berturut-turut 4000, 40, 20, 8, 4 dan 2 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *metanol P*-*kloroform P* (4:1) hingga kadar 4 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku* A, B, C, D, E dan F dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah dicuci dengan *metanol P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Amati di bawah cahaya ultraviolet panjang gelombang 366 nm: hingga *R_f* bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* A. Perkirakan kadar setiap bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan membandingkan terhadap bercak utama dari *Larutan baku* B, C, D, E dan F: jumlah intensitas bercak lain tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku* B atau tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, larutkan dalam 100 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP*, dan 15 ml *dioksan P*, campur. Tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blanko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 26,61 mg C₆H₈CIN₇O.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET AMILORIDA HIDROKLORIDA Amiloride Hydrochloride Tablet

Tablet *Amilorida Hidroklorida* mengandung *Amilorida Hidroklorida*, C₆H₈CIN₇O.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amilorida Hidroklorida BPFi*; lakukan *Analisis termogravimetri* seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, panaskan dengan kenaikan suhu 10° per menit antara suhu kamar sampai 225° di bawah aliran *nitrogen P* dengan laju alir 40 ml per menit. Dari termogram tetapkan akumulasi penyusutan bobot selama pemanasan antara suhu kamar dan suhu lebih kurang 200° saat kurva mulai mendatar.

Identifikasi

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

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

Fase gerak Campuran tetrahidrofurana *P-amonium hidroksida 3 N (22:3)*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amilorida Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 5 mg amilorida hidroklorida ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 μ l *Larutan uji* dan 10 μ l *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P*. Masukkan lempeng dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan amati dengan cahaya ultraviolet 254 nm; harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

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

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_8ClN_7O.HCl$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan asam klorida 0,1 N bandingkan dengan serapan baku *Amilorida Hidroklorida BPF1* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 363 nm. Sejumlah metanol, tidak lebih dari 2% dari volume total *Larutan baku* dapat digunakan untuk melarutkan amilorida hidroklorida.

Toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_6H_8ClN_7O.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet yang telah diserbuk halus ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 60 ml asam klorida 0,1 N, kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan asam klorida 0,1 N sampai tanda, campur dan sentrifus. Encerkan sejumlah beningan hingga kadar 10 μ g per ml. Ukur serapan larutan ini dan larutan baku *Amilorida Hidroklorida BPF1* 10 μ g per ml dalam pelarut yang sama, pada panjang gelombang 363 nm, menggunakan asam klorida 0,1 N sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg amilorida hidriklorida, $C_6H_8ClN_7O.HCl$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah mg amilorida hidroklorida yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Amilorida Hidroklorida BPF1* dalam μ g per ml *Larutan baku* yang telah dikoreksi terhadap penyusutan bobot; *D* adalah kadar amilorida hidroklorida dalam μ g per ml *Larutan uji* sesuai etiket dan pengenceran; 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 136 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 800 ml air, tambahkan asam fosfat *P* secukupnya hingga diperoleh pH 3,0. Encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P-Dapar* (71:25:4), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amilorida Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1,0 mg per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *metanol P* dan 2,0 ml asam klorida 0,1 N, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan baku ini mengandung *Amilorida Hidroklorida BPF1*, 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 5 mg amilorida hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 15,0 ml *metanol P* dan asam klorida 0,1 N. Sonikasi selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda, sonikasi lagi selama 10 menit, saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan dari puncak utama tidak lebih dari 2,0.

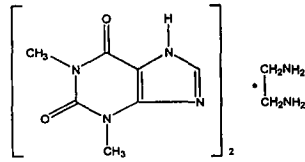
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg amilorida hidroklorida, $C_6H_8ClN_7O.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Amilorida Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku* yang telah dikoreksi terhadap penyusutan bobot; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AMINOFILIN
Teofilin Etilendiamin
Aminophylline



Senyawa teofilin dengan etilendiamina (2:1) [31777-34-0]
 $C_{16}H_{24}N_{10}O_4$ BM 420,43
 $C_{16}H_{24}N_{10}O_4 \cdot 2H_2O$ [49746-06-7] BM 456,46

Aminofilin adalah senyawa anhidrat atau mengandung tidak lebih dari 2 molekul hidrat. Mengandung tidak kurang dari 84,0% dan tidak lebih dari 87,4% Teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Butir atau serbuk; putih atau agak kekuningan; bau amonia lemah, rasa pahit. Jika dibiarkan di udara terbuka, perlahan-lahan kehilangan etilendiamin dan menyerap karbon dioksida dengan melepaskan teofilin. Larutan bersifat basa terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Tidak larut dalam etanol dan dalam eter; Larutan 1 g dalam 25 ml air menghasilkan larutan jernih; larutan 1 g dalam 5 ml air menghablur jika didiamkan dan larut kembali jika ditambahkan sedikit etilendiamin.

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

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 20 ml air tambahkan sambil diaduk 1 ml *asam klorida* 3 N. Saring dan simpan filtrat. Cuci endapan dengan air dingin dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: endapan teofilin yang diperoleh melebur antara 270° dan 274°.

B. Pada lebih kurang 10 mg endapan kering diperoleh pada *Identifikasi A*, masukkan ke dalam cawan porselen, tambahkan 1 ml *asam klorida P* dan 100 mg *kalium klorat P*, uapkan di atas tangas uap hingga kering, balikkan cawan di atas wadah yang berisi beberapa tetes *amonium hidroksida 6 N*: residu berwarna ungu yang hilang dengan penambahan larutan alkali.

C. Pada filtrat yang diperoleh dari *Identifikasi A* tambahkan 0,5 ml *benzensulfonil klorida P* dan basakan dengan 5 ml *natrium hidroksida 1 N*, kocok selama 10 menit, asamkan dengan 5 ml *asam klorida 3 N*, dinginkan, kumpulkan endapan etilendiamina disulfonamida, cuci dengan air, hablurkan kembali dari air, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: endapan melebur antara 164° dan 171°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,75% (anhidrat) dan tidak lebih dari 7,9% (hidrat): lakukan penetapan

menggunakan 1,5 g zat, dengan campuran 25 ml *kloroform P* dan 25 ml *metanol P* sebagai pengganti pelarut metanol.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

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

Larutan uji Buat larutan dengan kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Buat larutan dengan kadar dua kali yang tertera pada *Larutan baku* dalam uji *Cemaran Senyawa Organik Mudah Menguap* <471>.

Kandungan etilendiamin Antara 157 dan 175 mg per g $C_7H_8N_4O_2$ yang diperoleh pada *Penetapan kadar*. Lakukan penetapan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 500 mg aminofilin, larutkan dalam 30 ml air, tambahkan *jingga metil LP*, tirasi dengan *asam klorida 0,1 N LV*.

Tiap ml *asam klorida 0,1 N*
setara dengan 3,005 mg $C_2H_8N_2$

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

Fase gerak Buat campuran 200 ml *metanol P* dan 960 mg *natrium-1-pentanasulfonat P* dan air secukupnya hingga 1 liter. Atur dengan penambahan *asam asetat glasial P* hingga pH 2,9±0,1, saring dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-metanol P (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPF1*, larutkan dan encerkan secara bertahap dengan larutan pengencer hingga kadar lebih kurang 0,80 mg per ml.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah teobromin dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per ml. Pipet 20 ml larutan ini ke dalam labu tentukur-25 ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 24 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur-250 ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Waktu retensi relatif teobromin dan teofilin berturut-turut 0,65 dan 1,0 faktor ikutan puncak teofilin tidak lebih dari 2,0 dan resolusi, *R*, antara puncak teobromin dan teofilin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

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

respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam aminofilin dengan rumus:

$$250 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Teofilin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan oleh *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI AMINOFILIN Aminophyline Injection

Injeksi Aminofilin adalah larutan steril Aminofilin dalam *Air untuk Injeksi* atau larutan steril teofilin dalam *Air untuk injeksi* yang dibuat dengan penambahan etilendiamin. Tiap ml mengandung Aminofilin setara dengan tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Injeksi Aminofilin boleh mengandung etilendiamin berlebih tetapi tidak boleh ditambah zat lain untuk pengaturan pH.
[Catatan Injeksi tidak boleh digunakan jika telah terlihat hablur yang memisah].

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

Identifikasi Encerkan sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 500 mg aminofilin dengan air hingga lebih kurang 20 ml, tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N* atau secukupnya sambil terus diaduk hingga teofilin mengendap sempurna. Saring, filtrat menunjukkan *Identifikasi C* seperti tertera pada *Aminofilin*.

Cuci endapan dengan sedikit air dingin, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; endapan melebur antara 270° dan 274° dan menunjukkan *Identifikasi B* seperti tertera pada *Aminofilin*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per mg aminofilin.

pH <1071> Antara 8,6 dan 9,0.

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

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Kandungan etilendiamina Antara 166 mg dan 192 mg per g teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, yang diperoleh pada *Penetapan kadar*. Lakukan penetapan sebagai berikut: Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 500 mg aminofilin, jika perlu encerkan dengan air hingga lebih kurang 30 ml. Tambahkan *jingga metil LP*, titrasi dengan *asam klorida 0,1 N LV*.

Tiap ml asam klorida 0,1 N setara dengan 3,005 mg $C_2H_8N_2$

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

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Aminofilin*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg teofilin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ini masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Aminofilin*. Hitung jumlah dalam mg teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam larutan injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1250 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Teofilin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan oleh *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal bebas karbondioksida, dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

Penandaan Cantumkan kandungan teofilin anhidrat.

TABLET AMINOFILIN Aminophyline Tablet

Tablet Aminofilin mengandung Aminofilin setara dengan tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% teofilin anhidrat, $C_7H_8NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Tablet Aminofilin yang disimpan dalam wadah tertutup rapat, bila dibuka akan memberikan bau amoniak yang kuat. Ini disebabkan terbentuknya uap dari etilendiamin.]

Baku pembanding *Teofilin BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Maserasi sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 500 mg aminofilin dengan 25 ml air dan saring; filtrat menunjukkan reaksi basa terhadap *lakmus P*. Pada filtrat tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N*, aduk dan dinginkan jika perlu, hingga terbentuk endapan. Saring dan simpan filtrat. Cuci endapan dengan sedikit air yang didinginkan dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: endapan yang diperoleh menunjukkan *Identifikasi B* seperti tertera pada *Aminofilin* dan jika dihablurkan kembali dari air dan dikeringkan pada suhu 105° selama 1 jam, melebur antara 270° dari 274°.

B. Filtrat yang diperoleh dari *Identifikasi A* menunjukkan *Identifikasi C* seperti tertera pada *Aminofilin*.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit untuk tablet salut enterik, lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet Salut Enterik*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan sejumlah teofilin anhidrat, C₇H₈N₄O₂, yang larut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Teofilin BPHI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q) C₇H₈NO₂, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur penetapan keseragaman kandungan Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 200 ml air, kocok hingga hancur sempurna. Tambahkan air sampai tanda. Saring dan buang 20 ml filtrat pertama. Ukur serapan larutan ini (jika perlu diencerkan) dan larutan baku *Teofilin BPHI* lebih kurang 10 µg per ml, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm terhadap air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg teofilin anhidrat, C₇H₈N₄O₂, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah teofilin anhidrat dalam mg yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar teofilin dalam µg per ml larutan tablet, berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan pengenceran yang dilakukan; *C* adalah kadar *Teofilin BPHI* dalam µg per ml larutan baku *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kandungan etilendiamin Antara 152 dan 178 mg per g teofilin anhidrat, C₇H₈N₄O₂, yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama sejumlah serbuk tablet seperti tertera

pada *Penetapan kadar* setara dengan lebih kurang 350 mg aminofilin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 100 ml, tambahkan 20 ml air dan digesti pada suhu 50°, sambil sering dikocok selama 30 menit. Dinginkan, saring ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml dan cuci dengan air hingga air cucian bereaksi netral terhadap *lakmus P*. Kumpulkan filtrat dan cairan cucian, tambahkan *jingga metil LP* dan titrasi dengan *asam klorida 0,1 N LV*.

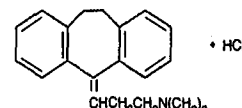
Tiap ml asam klorida 0,1 N setara dengan 3,005 mg C₂H₈N₂

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 2 g aminofilin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml tambahkan campuran 50 ml air dan 15 ml *amonium hidroksida 6 N*, biarkan selama 30 menit dengan seringkali dikocok, bila perlu hangatkan sampai suhu lebih kurang 50° untuk membantu kelarutan. Jika dihangatkan, dinginkan campuran hingga suhu ruang, tambahkan air sampai tanda. Sentrifus lebih kurang 50 ml campuran dan pipet beningan setara dengan lebih kurang 250 mg aminofilin, ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, dan encerkan dengan air hingga lebih kurang 40 ml. Tambahkan 8 ml *amonium hidroksida 6 N* dan lakukan *Penetapan kadar* seperti tertera pada *Injeksi Aminofilin* mulai dari "Tambahkan 20,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV*".

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 18,02 mg C₇H₈N₄O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMITRIPTILIN HIDROKLORIDA
Amitriptyline Hydrochloride



10,11-Dihidro-N,N-dimetil-5H-dibenzo[a,d] sikloheptan-4^{5,7} propilamina hidroklorida [549-18-8]

C₂₀H₂₃N.HCl BM 313,86
Amitriptilin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₂₀H₂₃N.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

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

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

Baku pembanding *Amitriptilin Hidroklorida BPHI*; 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 BPHI*, (Dinbenzosuberone; [10,11-

dihidro-5H-dibenzo[a,d] siklohepten-5-on] ($C_{15}H_{12}O$ BM 208,26). Senyawa sejenis B Amitriptilin BPF1, (Amitriptinol; [-[3-(dimetilamino)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d] siklohepten-5-ol] ($C_{20}H_{25}O$ BM 295,42). Siklobenzaprin Hidroklorida BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan Nortriptilin Hidroklorida BPF1, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Amitriptilin Hidroklorida BPF1.

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

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

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

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

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

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

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj. 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 Hidroklorida | 0,60 | 0,15 |
| Siklobenzaprin Hidroklorida | 0,76 | 0,15 |
| Amitriptilin Hidroklorida | 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 respons puncak amitriptilin hidroklorida dari Larutan baku dan kadar amitriptilin

hidroklorida dalam Larutan baku untuk menghitung persentase senyawa sejenis lain yang tidak diketahui.]

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

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

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

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

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

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

Dapar 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 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis tertera pada *Tabel* dalam *Senyawa sejenis*; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B amitriptilin dengan puncak nortriptilin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET AMITRIPTILIN HIDROKLORIDA **Amitriptyline Hydrochloride Tablet**

Tablet Amitriptilin Hidroklorida mengandung Amitriptilin Hidroklorida, C₂₀H₂₃N.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amitriptilin Hidroklorida BPFi*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° hingga bobot tetap sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg amitriptilin hidroklorida ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *metanol P*, kocok dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring larutan, pipet 10 ml filtrat dan encerkan dengan

metanol P hingga 100 ml. Spektrum serapan larutan menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Amitriptilin Hidroklorida BPFi*.

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

Disolusi <1231>

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

Alat tipe 1 : 100 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah amitriptilin hidroklorida, C₂₀H₂₃N.HCl, yang terlarut dengan mengukur alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Amitriptilin Hidroklorida BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₂₀H₂₃N.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar Larutkan 11,04 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga 2,5±0,5 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (58:42), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amitriptilin Hidroklorida BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan 250 ml *Fase gerak*, kocok selama 1 jam atau sampai tablet hancur. Tambahkan *Fase gerak* sampai tanda dan saring. Encerkan sejumlah volume filtrat (*V_F* ml) dengan *Fase gerak* (*V_A* ml) hingga kadar amitriptilin hidroklorida lebih kurang 0,2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 800 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,

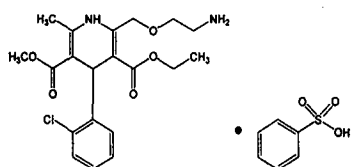
amitriptilin hidroklorida, $C_{20}H_{23}N.HCl$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{20} \right) \left(\frac{V_A}{V_F} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Amitriptilin Hidroklorida BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; V_A dan V_F berturut-turut adalah volume dalam ml Fase gerak dan filtrat pada pengenceran Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak amitriptilin hidroklorida dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

AMLODIPIN BESILAT Amlodipine Besylate



3-Etil5-metil(±)-2-[(2-aminoetoksi)metil]-4-(o-kloro-fenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridin dikarboksilat mono benzen sulfonat [111470-99-6]
 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_5O_3S$ BM 567,05

Amlodipin Besilat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_5O_3S$, 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 $-0,10^\circ$ dan $+0,10^\circ$; 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 bji.

Senyawa sejenis Uji 1 Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti 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 μ l 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, biarkan 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 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 cemar A amlodipin dan jumlah cemar lain. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar pH 3,0 dan Fase gerak Lakukan seperti 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 μ g 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem. Rekam kromatogram dan ukur

respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak cemaran A amlodipin (3-etil5-metil 2-[(2-aminoetoksi) metil]-4-(2-klorofenil)-6-metilpiridin-3,5-dikarboksilat] dan puncak amlodipin tidak kurang dari 4,5; waktu retensi relatif benzen sulfonat, cemaran A amlodipin dan amlodipin berturut-turut adalah lebih kurang 0,2; 0,5 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar pH 3,0 Larutkan 7,0 ml *trietilamin 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amlodipin Besilat BPFi*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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

respons puncak utama. Hitung jumlah dalam persentase, amlodipin besilat, C₂₀H₂₅ClN₂O₅.C₆H₆O₃S, dalam zat dengan rumus:

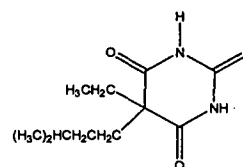
$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Amlodipin Besilat BPFi* 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 cahaya. Simpan dalam suhu ruang.

AMOBARBITAL

Amobarbital



Asam 5-etil-5-isopentilbarbiturat [57-43-2]

C₁₁H₁₈N₂O₃

BM 226,27

Amobarbital mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₁H₁₈N₂O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa pahit; pH larutan jenuh lebih kurang 5,6 tetapkan secara potensiometrik.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam eter; larut dalam kloroform, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam alkali karbonat.

Baku pembanding *Amobarbital BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam campuran *etanol P-dapar borat alkali pH 9,6* (1 dalam 20) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Amobarbital BPFi*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Didihkan 200 mg dengan 10 ml *natrium hidroksida 1 N*: terbentuk amoniak.

Jarak lebur <1021> *Metode II* Antara 156° dan 161°, tetapi rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 3°.

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

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

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

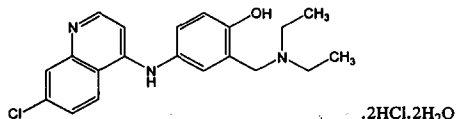
Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml larutkan dalam 60 ml *dimetilformamida P*. Tambahkan 4 tetes *birutimol LP* dan titrasi dengan *natrium metoksida 0,1 N LV*, gunakan pengaduk magnetik dan hindarkan serapan karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blanko.

Tiap ml *natrium metoksida 0,1 N*
setara dengan 22,63 mg $C_{11}H_{18}N_2O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AMODIAKUIN HIDROKLORIDA Amodiaquine Hydrochloride



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

$C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ BM 464,81
Anhidrat BM 428,79

Amodiaquin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; kuning; tidak berbau; rasa pahit.

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

Baku pembanding *Amodiaquin 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 *Amodiaquin Hidroklorida BPF1*.

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

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti 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 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 *Amodiaquin 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 μ l *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 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 BPFi* 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 yang digunakan dengan rumus:

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET AMODIAKUIN HIDROKLORIDA Amodiaquin Hydrochloride Tablet

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 BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Gerus 1 tablet atau lebih, 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 BPFi*.

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

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 alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan Baku Amodiakuin Hidroklorida BPFi* 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 dari 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 BPFi* 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:

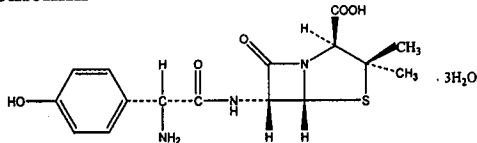
$$21,68 C \left(\frac{A_C}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Amodiakuin Hidroklorida BPFi* 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, C₂₀H₂₂ClN₃O, ditetapkan dengan cara dikalikan dengan 0,7656.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMOKSISILIN

Amoxicillin



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

C₁₆H₁₉N₃O₅S·3H₂O

BM 419,45

Anhidrat [26787-78-0]

BM 365,41

Amoksisilin mengandung tidak kurang dari 900 µg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg, C₁₆H₁₉N₃O₅S, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; praktis tidak berbau.

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

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

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

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

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

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

Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat.

Syarat lain Jika pada etiket tertera amoksisilin steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Amoksisilin untuk*

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

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

Pengencer Larutkan 13,6 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 2 liter air, atur pH hingga 5,0±0,1 dengan larutan kalium hidroksida *P* 45% b/b.

Fase gerak Buat campuran *Pengencer* dan *asetonitril P* (96:4), saring. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Turunkan kadar *asetonitril P* untuk menaikkan waktu retensi amoksisilin.

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

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 240 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, antara 1,1 dan 2,8; efisiensi kolom tidak kurang dari 1700 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 µg Amoksisilin, C₁₆H₁₉N₃O₅S, per mg yang digunakan dengan rumus:

$$200 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Amoksisilin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan amoksisilin yang tercantum dalam *Amoksisilin BPFi* dalam µg per mg; *W* adalah jumlah zat yang ditimbang untuk pembuatan *Larutan uji* dalam mg; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

KAPSUL AMOKSISILIN Amoxicillin Capsule

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

Baku pembanding *Amoksisilin BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk trihidrat dari Amoksisilin. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*. Buat *Larutan uji* setara dengan 4 mg amoksisilin per ml dengan menambahkan *asam klorida 0,1 N* pada serbuk isi kapsul. Buat *Larutan baku Amoksisilin BPFi* dalam *asam klorida 0,1 N* hingga kadar 4 mg per ml. Gunakan dalam waktu 10 menit setelah penyiapan. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan campuran fase gerak *metanol P-kloroform P-air-piridin P* (90:80:30:10), biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan menguap dan keringkan dengan aliran udara hangat selama 10 menit dan semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* dalam *etanol P* dengan kadar 3 mg per ml dan keringkan pada suhu 110° selama 15 menit. Harga R_f dari bercak utama yang diperoleh dari larutan uji sesuai dengan yang diperoleh dari larutan baku.

Disolusi <1231>

Uji I

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe I : 100 rpm untuk kapsul berisi 250 mg.

Alat tipe II : 75 rpm, untuk kapsul berisi 500 mg.

Waktu : 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan jika perlu diencerkan dengan media disolusi dan serapan *Larutan Baku Amoksisilin BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji II

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe I : 100 rpm.

Waktu : 90 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan jika perlu diencerkan dengan air dan serapan larutan baku *Amoksisilin BPFi* dalam media yang sama dan diketahui kadarnya pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> Metode I tidak lebih dari 14,5%.

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

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

Larutan uji Timbang isi tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 200 mg amoksisilin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu sonikasi agar larut sempurna. Saring larutan melalui penyaring 1 μ m atau dengan porositas lebih halus, dan gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Amoksisilin*. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$0,2 CP \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

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

Penandaan Jika bukan *UJI I* yang digunakan, etiket harus menyatakan uji disolusi yang digunakan.

TABLET AMOKSISILIN Amoxicillin Tablet

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

Baku pembanding *Amoksisilin BPFi*; tidak boleh dikeringkan.

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

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

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

Larutan baku Timbang sejumlah *Amoksisilin BPFi*, 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 µl.

Prosedur 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 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 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amoksisilin BPFi*, 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 alikuot melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1 dan kolom pelindung 2 cm x 2 mm berisi bahan pengisi L2. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit, pertahankan suhu kolom pada $40 \pm 1^\circ$. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , antara 1,1 dan 2,8; efisiensi kolom tidak kurang dari 1700 lempeng teoritis; 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 µl) *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:

$$0,9 DCP \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

D adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; C adalah kadar *Amoksisilin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; P

adalah kandungan amoksisilin dalam µg per mg *Amoksisilin BPFi*; 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, dan Sistem kromatografi lakukan seperti 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 µm atau lebih kecil. Gunakan larutan ini dalam waktu 6 jam setelah pembuatan.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti 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 BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kandungan amoksisilin dalam µg per mg *Amoksisilin BPFi*; 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.

AMOKSISILIN UNTUK SUSPENSİ ORAL Amoxicillin for Oral Suspension

Amoksisilin untuk Suspensi Oral mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih dapar, pewarna, pengaroma, pengawet, penstabil, pemanis dan pensuspensi yang sesuai.

Baku pembandingan *Amoksisilin BPFİ*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Buat larutan yang mengandung setara 4 mg amoksisilin dengan penambahan *asam klorida 0,1 N* pada sejumlah amoksisilin untuk suspensi oral. Biarkan larutan selama 5 menit sebelum digunakan: larutan memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Kapsul Amoksisilin*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; dalam suspensi yang disiapkan seperti pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Keseragaman sediaan <911> Untuk padatan yang dikemas dalam wadah satuan tunggal: memenuhi syarat.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

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

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

Larutan uji Encerkan secara kuantitatif dan bertahap sejumlah volume seperti tertera pada etiket, dicampur segar dan bebas gelembung udara, dalam *Pengencer* hingga diperoleh larutan yang mengandung 1 mg amoksisilin anhidrat per ml. Saring melalui penyaring 1 μ m atau porositas lebih halus dan gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.

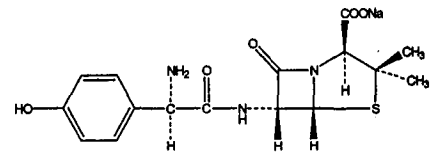
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amoksisilin*. Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dalam tiap ml suspensi oral yang dikonstitusi dengan rumus:

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

L adalah jumlah dalam mg per ml amoksisilin anhidrat yang tertera pada etiket amoksisilin untuk suspensi oral yang disiapkan; D adalah kadar dalam mg per ml amoksisilin anhidrat dalam *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tercantum pada etiket dalam amoksisilin untuk suspensi oral yang disiapkan dan faktor pengenceran; 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.

AMOKSISILIN NATRIUM Amoxicillin Sodium



Natrium-(2S,5R,6R)-6-[(R)-2-amino-2-(4-hidroksifenil)asetamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3,2,0]-heptan-2-karboksilat
 $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$ BM 387,4

Amoksisilin Natrium mengandung tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, dihitung sebagai anhidrat. Jumlah persentase kandungan hasil uraian, dinyatakan sebagai $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, amoksisilin natrium, asam 2-etil-heksanoat dan natrium klorida, tidak kurang dari 95,0% dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih; sangat higroskopik.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam aseton, praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembandingan *Amoksisilin Natrium BPFİ*; *Amoksisilin Trihidrat BPFİ*; *Ampisilin Trihidrat BPFİ*.

Identifikasi Uji A dapat diabaikan jika Uji B, C dan D dilakukan. Uji B dan C dapat diabaikan jika A dan D dilakukan.

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

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

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

Larutan baku A Larutkan 25,0 mg Amoksisilin Trihidrat BPFi dalam 10 ml natrium bikarbonat LP.

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

Fase gerak Campuran aseton P dan larutan amonium asetat P15,4 % (10:90), atur pH hingga 5,0 dengan menggunakan asam asetat glasial P.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 1,0 µl Larutan uji, Larutan baku A, Larutan Baku B pada lempeng kromatografi silika gel HP yang tersilanisasi. Lakukan kromatografi dengan jarak rambat 15 cm dalam Fase gerak. Biarkan lempeng kering di udara dan paparkan dengan uap iodum hingga bercak tampak. Bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji mempunyai harga R_f warna dan ukuran yang sama dengan bercak utama yang diperoleh dari Larutan baku A. Pengujian tidak memenuhi syarat kecuali kromatogram yang diperoleh dari Larutan baku B menunjukkan dua bercak yang terpisah dengan sempurna.

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

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

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

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

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

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

$0,7748n$

m

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

Dimetilanilin Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Larutkan 50,0 mg naftalen P dalam sikloheksan P hingga 50,0 ml larutan ini, tambahkan sikloheksan P hingga 100,0 ml.

Larutan baku pada 50,0 mg dimetilanilin P tambahkan 2 ml asam klorida P dan 20 ml air, kocok hingga larut dan encerkan dengan air hingga 50,0 ml. Pipet 5 ml larutan ini, encerkan dengan air hingga 250,0 ml. Pipet 1 ml larutan yang telah diencerkan, masukkan ke dalam tabung bersumbat kaca, tambahkan 5 ml natrium hidroksida 1 N dan 1,0 ml Larutan baku internal. Tutup tabung dan kocok kuat selama 1 menit. Jika perlu sentrifus dan gunakan lapisan atas.

Larutan uji Masukkan sejumlah 1,0 g zat ke dalam tabung bersumbat kaca, tambahkan 5 ml natrium hidroksida 1 N dan 1,0 ml Larutan baku internal. Tutup tabung dan kocok kuat-kuat selama 1 menit. Jika perlu sentrifus dan gunakan lapisan atas.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf yang dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam G3 pada partikel penyangga SIA. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada 150°, 150° dan 120°. Gunakan nitrogen P sebagai gas pembawa dengan laju alir 30 ml per menit.

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

Larutan baku internal Larutkan 0,50 g asam valerat P dalam 50 ml heksan P

Larutan baku Suspensikan 20,0 mg asam 2-etil heksan P dengan 5 ml air dalam labu bersumbat kaca. Tambahkan 3 ml asam klorida encer P, 1,0 ml Larutan baku internal dan 5,0 ml heksan P. Tutup labu, kocok kuat-kuat selama 1 menit dan biarkan lapisan memisah. Gunakan lapisan atas.

Larutan uji larutkan 1,00 g zat dalam 5 ml air dalam labu bersumbat kaca asah. Tambahkan 3 ml asam klorida encer P; 1,0 ml Larutan baku internal dan 5,0 ml heksan P tutup labu, kocok kuat-kuat selama 1 menit dan biarkan lapisan memisah. Gunakan lapisan atas.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,8 m x 4 mm berisi bahan pengisi fase diam yang dapat memisahkan asam lemak bebas pada partikel penyangga. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada 150°,

150° dan 145°. Gunakan nitrogen P sebagai gas pembawa dengan laju alir 45 ml per menit.

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

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

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

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 4,0%; lakukan penetapan menggunakan 400 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, tambahkan 10 ml dapar pH 9,0 dan 0,2 ml anhidrida asetat P, aduk selama 3 menit. Tambahkan 10,0 ml natrium hidroksida 1 N. Biarkan selama 15 menit. Tambahkan 10,0 ml asam nitrat 1 N dan 20 ml dapar asetat pH 4,6. Titrasi segera dengan raksa(II) nitrat 0,02 M LV. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode baku raksa(I) sulfat dan elektrode indikator platina atau raksa. Titrasi perlahan hingga waktu titrasi lebih kurang 15 menit. Abaikan infleksi awal pada kurva. Hitung jumlah dalam persentase amoksisilin natrium, C₁₆H₁₈N₃NaO₅S, dengan rumus:

$$\frac{0,7748 n_1}{m_1} - D$$

m₁ adalah bobot zat dalam g; n₁ adalah volume raksa(II) nitrat 0,02 M yang digunakan dalam ml; D adalah persentase hasil degradasi.

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

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kedap udara pada suhu antara 8° dan 15°. Jika bahan steril, simpan dalam wadah steril kedap udara.

TABLET AMOKSISILIN DAN KALIUM KLAVULANAT

Amoxicillin and Potassium Clavulanate Tablet

Tablet Amoksisilin dan Kalium Klavulanat mengandung Amoksisilin, C₁₆H₁₉N₃O₅S, dan Asam Klavulanat, C₈H₉NO₅, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Amoksisilin BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, merupakan amoksisilin trihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan simpan dalam lemari pembeku. Litium Klavulanat BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya dan simpan di tempat yang dingin.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 2 : 75 rpm.

Waktu : 30 menit; atau 45 menit bagi tablet yang pada etiket tertera sebagai tablet kunyah.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah Amoksisilin (C₁₆H₁₉N₃O₅S) dan Asam klavulanat terlarut (C₈H₉NO₅) seperti tertera pada Prosedur dalam Penetapan kadar, jika perlu lakukan penyesuaian volume.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) C₁₆H₁₉N₃O₅S dan tidak kurang dari 80% (Q) C₈H₉NO₅ dari jumlah yang tertera pada etiket. Untuk tablet kunyah dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₁₆H₁₉N₃O₅S dan (Q) C₈H₉NO₅ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat Keragaman bobot untuk amoksisilin dan Keseragaman kandungan untuk Asam Klavulanat.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 7,5% jika pada etiket tercantum tiap tablet mengandung amoksisilin kurang dari atau sama dengan 250 mg; tidak lebih dari 10,0% jika pada etiket tercantum tiap tablet mengandung amoksisilin lebih dari 250 mg tetapi kurang dari atau sama dengan 500 mg; tidak lebih dari 11,0% jika pada etiket tercantum tiap tablet mengandung amoksisilin lebih dari 500 mg. Apabila pada etiket tercantum sebagai tablet kunyah, tidak lebih dari 6,0% jika tablet mengandung amoksisilin tidak kurang dari atau sama dengan 125 mg; tidak lebih dari 8,0% jika pada etiket tercantum tiap tablet mengandung amoksisilin lebih dari 125 mg.

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

Dapar natrium fosfat pH 4,4, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada

Penetapan kadar dalam Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral.

Larutan uji Larutkan tidak kurang dari 10 tablet, dalam air dengan bantuan pengaduk mekanik, pindahkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air sampai tanda. Saring sejumlah tertentu larutan ini, buang 10 ml filtrat pertama. Encerkan sejumlah volume filtrat yang diukur saksama secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml amoksisilin. Gunakan *Larutan uji* dalam waktu satu jam.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral*. Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dalam setiap tablet, dengan rumus:

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

L adalah jumlah amoksisilin dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar amoksisilin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah tablet yang digunakan, jumlah asam klavulanat yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Amoksisilin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi amoksisilin dalam μg per mg *Amoksisilin BPFi*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak amoksisilin *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah mg, asam klavulanat ($C_8H_9NO_5$) dalam tiap tablet dengan rumus:

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

L adalah jumlah asam klavulanat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar asam klavulanat dalam mg per ml *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Litium Klavulanat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi asam klavulanat dalam μg per mg *Litium Klavulanat BPFi*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam klavulanat *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada tablet kunyah mencantumkan kata 'dapat dikunyah' sejajar dengan nama obat. Penandaan menyatakan tablet kunyah dapat dikunyah dulu sebelum ditelan atau ditelan utuh.

AMOKSISILIN DAN KALIUM KLAVALANAT UNTUK SUSPENSİ ORAL

Amoxicillin and Potassium Clavulanate for Oral Suspension

Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral mengandung Amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari yang tertera pada etiket, dan mengandung Asam Klavulanat, $C_8H_9NO_5$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih dapar, pewarna, penambah rasa, pengawet, penstabil, pemanis dan bahan pensuspensi.

Baku pembandingan *Amoksisilin BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, merupakan amoksisilin trihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan simpan dalam lemari pembeku. *Litium Klavulanat BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya dan simpan di tempat yang dingin.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk serbuk kemasan tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk serbuk kemasan ganda.

pH <1071> Antara 3,8 dan 6,6; lakukan penetapan menggunakan suspensi segera setelah dikonstitusi sesuai etiket.

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

Dapar natrium fosfat pH 4,4 Larutkan 7,8 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga $4,4 \pm 0,1$ dengan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N* encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *dapar natrium fosfat pH 4,4* dan *metanol P* (95:5) dan saring melalui penyaring dengan porositas $0,5 \mu\text{m}$ atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amoksisilin BPFi* dan *Litium Klavulanat BPFi* larutkan dalam air hingga diperoleh kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 0,2 mg per ml.

Larutan uji Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume *Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral* yang diukur saksama, yang dikonstitusi seperti tertera pada etiket, dengan air hingga kadar amoksisilin lebih kurang 0,5 mg per ml. Aduk dengan pengaduk mekanik selama 10 menit dan saring. Gunakan

filtrat sebagai *Larutan uji* dalam waktu 1 jam setelah suspensi diencerkan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom ukuran 30 cm x 4 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 - 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak amoksisilin dan asam klavulanat tidak kurang dari 3,5; efisiensi kolom masing-masing puncak analit tidak kurang dari 550 lempeng teoritis; faktor ikutan masing-masing 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 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif lebih kurang 0,5 untuk asam klavulanat dan 1,0 untuk amoksisilin. Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, C₁₆H₁₉N₃O₅S, tiap ml zat uji dengan rumus:

$$CP \left(\frac{L}{1000D} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi amoksisilin dalam µg per mg *Amoksisilin BPFI*; *L* adalah jumlah amoksisilin yang tertera pada etiket dalam mg per ml dalam *Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral* terkonstitusi; *D* adalah kadar amoksisilin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket, volume suspensi oral terkonstitusi yang digunakan dan faktor pengenceran; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak amoksisilin *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam mg asam klavulanat, C₈H₉NO₅, dalam tiap ml zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{CP}{1000} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

L adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg per ml asam klavulanat dalam *Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral* terkonstitusi; *D* adalah kadar dalam mg per ml asam klavulanat dalam *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Litium Klavulanat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi dalam µg asam klavulanat per mg *Litium Klavulanat BPFI*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak asam klavulanat *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

AMONIA Ammonia

Amonia [7664-41-7]
NH₃

BM 17,03

Amonia adalah larutan NH₃ yang mengandung tidak kurang dari 27,0% dan tidak lebih dari 31,0% b/b NH₃. Di udara terbuka amonia cepat hilang.

[Perhatian Penanganan amonia harus hati-hati sebab larutan bersifat kaustik dan uapnya bersifat iritasi. Dinginkan wadah sebelum dibuka dan tutup dengan kain atau sejenisnya pada waktu membuka. Jangan dicicipi dan cegah penghirupan uap.]

Pemerian Cairan; jernih, tidak berwarna; berbau khas, menusuk kuat. Bobot jenis kurang dari 0,90.

Identifikasi Letakkan batang pengaduk kaca yang telah dibasahi dengan *asam klorida P* dekat permukaan larutan: terbentuk kabut tebal putih.

Sisa tidak menguap Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan dengan menguapkan 10 ml dalam cawan platina atau cawan porselen yang telah ditara hingga kering dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 13 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: uapkan 1,7 ml di atas tangas uap hingga kering. Larutkan sisa dalam 2 ml *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Zat mudah teroksidasi Pada campuran 4,0 dan 6,0 ml air tambahkan *asam sulfat 2 N* sampai sedikit asam dan 0,10 ml *kalium permanganat 0,1 N*: warna merah muda tidak hilang sempurna dalam 10 menit.

Penetapan kadar Masukkan dengan cepat sejumlah zat ke dalam wadah tertutup, berdinding tebal (dapat digunakan botol tahan tekanan) hingga tinggi cairan lebih kurang 20 cm, tutup. Kemudian dinginkan wadah dan isi hingga suhu 10° atau lebih rendah. Timbang saksama labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat kaca yang berisi 35,0 ml *asam sulfat 1 N LV*. Masukkan pipet ukur ke dalam amonia yang telah didinginkan, biarkan cairan naik ke dalam pipet tanpa dihisap, angkat pipet dan bersihkan cairan yang menempel dan buang 1 ml larutan pertama. Letakkan ujung pipet tepat diatas permukaan *asam sulfat 1 N* dalam labu Erlenmeyer dan alirkan lebih kurang 2 ml ke dalam labu. Tutup labu, campur dan timbang kembali untuk memperoleh bobot contoh. Titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP*. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titrisasi residual dalam Titrimetri <711>*.

Tiap ml *asam sulfat 1 N*
setara dengan 17,03 mg NH₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu tidak lebih dari 25°.

AMONIUM KLORIDA Ammonium Chloride

Amonium klorida [12125-02-9]
NH₄Cl

BM 53,49

Amonium Klorida mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% Amonium Klorida, NH₄Cl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur halus atau kasar; berwarna putih; rasa asin dan dingin higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam gliserin; lebih mudah larut dalam air mendidih; sedikit larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Amonium* dan *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,6 dan 6,0 lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, tambahkan 1 ml *asam sulfat P*, panaskan hati-hati hingga menguap sempurna; sisa berwarna putih, kemudian pijarkan hingga bobot tetap.

Tiosianat Asamkan 10 ml larutan (1 dalam 10) zat dengan *asam klorida P* dan tambahkan beberapa tetes *besi(III) klorida LP*: tidak terjadi warna merah jingga.

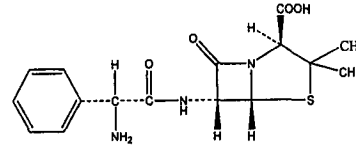
Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 100 ml air dalam cawan porselen. Tambahkan 1 ml *diklorofluoresein LP*, campur dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga terbentuk flokulasi dan campuran berubah menjadi merah muda lemah.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,349 mg NH₄Cl*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMPISILIN Ampicillin



Asam (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*R*)-2-Amino-2-fenilasetamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat [69-53-4]

C₁₆H₁₉N₃O₄S (anhidrat)

BM 349,41

Trihidrat [7177-48-2]

BM 403,46

Ampisilin berbentuk anhidrat atau trihidrat. Mengandung tidak kurang dari 900 µg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg, C₁₆H₁₉N₃O₄S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian serbuk hablur; putih; praktis tidak berbau.

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

Baku pembandingan *Ampisilin BPFI*; 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 BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, di tempat yang dingin dan kering. *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.

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

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.

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

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

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

Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-kalium fosfat monobasa 1 M-asam asetat 1 N* (909:80:10:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campur 10 ml kalium fosfat monobasa 1 M dan 1 ml asam asetat 1 N, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ampisilin BPFi*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml, gunakan pengocokan dan sonikasi hingga larut sempurna. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 100 mg ampisilin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 75 ml *Pengencer*, jika perlu kocok dan sonikasi hingga larut sempurna, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah kafein dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, pra-kolom 5 cm x 4 mm dan kolom analisis 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 - 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi*, *R*, antara puncak kafein dan ampisilin tidak kurang dari 2,0. Waktu retensi relatif ampisilin dan kafein berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: faktor kapasitas, k'*, tidak lebih dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 1,4 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 µg, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam tiap mg ampisilin dengan rumus:

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

C adalah kadar *Ampisilin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Ampisilin BPFi* dalam µg per mg; *W* adalah bobot dalam mg ampisilin yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

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 Capsule

Kapsul Ampisilin mengandung sejumlah Ampisilin (anhidrat atau trihidrat) setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ampicillin BPFi*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering.

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

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

Pelarut Campuran *aseton P-asam klorida 0,1 N* (4:1)

Larutan baku Timbang sejumlah *Ampisilin BPFi*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,5%.

Larutan uji Timbang sejumlah zat larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,5%.

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* 0,3% dalam *etanol P*.

Prosedur Totolkan masing-masing 2 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan lempeng pada suhu 90° selama 15 menit; harga, R_f , dari bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat Tipe 1 : 100 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot secara spektrofotometri, jika perlu encerkan dengan *Media*

disolusi dan bandingkan dengan serapan Larutan Baku Ampisilin BPHI dalam media yang sama.

Toleransi Dalam 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₁₆H₁₉N₃O₄S, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman kesediaan <911> Memenuhi syarat.

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.

Penetapan kadar

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

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

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Prosedur pada Penetapan Kadar Antibiotik Secara Iodometri <521>. Hitung jumlah dalam mg ampisilin, C₁₆H₁₉N₃O₄S, pada tiap kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{T}{D}\right)\left(\frac{F}{2000}\right)(B-I)$$

T adalah kadar ampisilin dalam mg per kapsul seperti tertera pada etiket; D adalah kadar ampisilin dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan jumlah per kapsul yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Etiket pada kapsul menunjukkan ampisilin anhidrat atau trihidrat.

**TABLET AMPISILIN
Ampicillin Tablet**

Tablet Ampisilin mengandung sejumlah Ampisillin (anhidrat atau trihidrat) setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% ampisilin, C₁₆H₁₉N₃O₄S, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Ampisilin BPHI tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Serbukkan satu atau lebih tablet ampisilin, buat larutan yang mengandung 5 mg per ml dalam campuran pelarut aseton P-asam klorida 0,1 N (4:1); larutan ini memenuhi uji Identifikasi seperti tertera pada Kapsul Ampisilin.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air

Alat Tipe 1 : 100 rpm

Waktu : 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₆H₁₉N₃O₄S, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot secara spektrofotometri, jika perlu encerkan dengan Media disolusi dan bandingkan dengan serapan larutan baku Ampisilin BPHI yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₁₆H₁₉N₃O₄S, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121>. Jika tablet mengandung ampisilin anhidrat, serbuk bukan tablet kunyah tidak lebih dari 4,0%, serbuk tablet kunyah tidak lebih dari 3,0%. Jika tablet mengandung ampisilin trihidrat serbuk untuk obat hewan tidak lebih dari 13,0%. Lakukan pengeringan menggunakan 100 mg serbuk tablet pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Air <1031> Metode I Untuk tablet kunyah mengandung ampisilin trihidrat: tidak lebih dari 5,0%; untuk yang bukan tablet kunyah, mengandung ampisilin trihidrat: antara 9,5% dan 12,0%.

Penetapan kadar

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

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

Prosedur Lakukan seperti pada Prosedur yang tertera pada Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri <521>. Hitung kadar dalam mg ampisilin, C₁₆H₁₉N₃O₄S, pada tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{T}{D}\right)\left(\frac{F}{2000}\right)(B-I)$$

T adalah kadar ampisilin dalam mg seperti tertera pada setiap tablet; D adalah kadar ampisilin dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan besarnya faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMPISILIN UNTUK INJEKSI

Ampicillin for Injection

Ampisilin Untuk Injeksi mengandung Ampisilin Natrium setara dengan Ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ampisilin Natrium BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Ampisilin BPFi*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin. Sebelum digunakan, lakukan pengeringan sampai bobot tetap dalam hampa udara dengan fosfor pentoksida P pada suhu ruang. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFi*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit *Endotoksin FI* per mg ampisilin.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan Lakukan pengujian dalam wadah terpisah menggunakan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* atau keduanya, jika diperlukan.

Bahan partikulat <751> memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Identifikasi*, *Sifat hablur*, *pH*, *Air* seperti tertera pada *Ampisilin Natrium*. Juga memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dan penandaan seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Fase gerak, *Pengencer*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin*.

Larutan uji 1 (Bila dianggap sebagai wadah dosis tunggal). Konstitusikan ampisilin untuk injeksi dalam volume *Pengencer* yang telah diukur saksama, sesuai volume pelarut yang tertera pada etiket. Keluarkan semua isi menggunakan jarum dan alat suntik hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml ampisilin. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan uji 2 (Jika pada etiket tertera jumlah ampisilin dalam volume larutan terkonstitusi yang ditetapkan). Konstitusikan isi 1 wadah dalam volume *Pengencer*

yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan sejumlah larutan terkonstitusi yang telah diukur saksama dengan *Pengencer* secara bertahap hingga diperoleh kadar ampisilin lebih kurang 1 mg per ml. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin*. Hitung jumlah dalam mg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

L adalah jumlah ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dalam mg yang tertera pada etiket di wadah atau volume larutan terkonstitusi yang digunakan; *D* berturut-turut adalah kadar ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket di wadah atau dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Ampisilin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Ampisilin BPFi* dalam μg per mg; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*. Hindari larutan konstitusi dari pembekuan.

AMPISILIN UNTUK SUSPENSI ORAL

Ampicillin for Oral Suspension

Ampisilin Untuk Suspensi Oral mengandung sejumlah Ampisilin (anhidrat atau trihidrat) setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket, bila dikonstitusi sesuai petunjuk. Mengandung satu atau lebih dapa yang sesuai, bahan pewarna, penyedap, pengawet dan pemanis.

Baku pembanding *Ampisilin BPFi*; 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.

Identifikasi Larutkan sejumlah zat dalam campuran *aseton P-asam korida 0,1 N* (4:1) hingga kadar 5 mg ampisilin per ml: larutan yang diperoleh menunjukkan uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Kapsul Ampisilin*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk zat padat terkemas dalam satuan tunggal.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5 lakukan penetapan menggunakan suspensi yang dibuat sesuai petunjuk pada etiket.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 2,5%, atau tidak lebih dari 5,0% bila mengandung ampisilin trihidrat dan mengandung setara dengan 100 mg ampisilin per ml bila dikonstitusi sesuai petunjuk pada etiket.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

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

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral yang dibuat segar sesuai petunjuk pada etiket dan bebas dari gelembung udara, encerkan bertahap secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 1,25 mg ampisilin per ml.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar Antibiotik secara Iodometri <521>*. Hitung jumlah dalam mg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tiap ml suspensi yang digunakan, dengan rumus :

$$\left(\frac{T}{D}\right)\left(\frac{F}{2000}\right)(B - I)$$

T adalah jumlah ampisilin dalam mg per ml suspensi yang dibuat sesuai petunjuk pada etiket; *D* adalah kadar ampisilin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

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

AMPISILIN NATRIUM

Ampicilin Sodium

Mononatrium D-(-)-6-(2-amino-2-fenilasetamido)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat [69-52-3]

$C_{16}H_{19}N_3NaO_4S$

BM 371,39

Ampisilin Natrium Steril mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 845 μ g dan tidak lebih dari 988 μ g ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, per mg, dihitung sebagai zat anhidrat.

Baku pembanding *Ampisilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin. Sebelum digunakan, lakukan pengeringan sampai bobot konstan pada vakum dengan *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Ampisilin Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan

sebelum digunakan. Higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI*; [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi*]. Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

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

B. Menunjukkan reaksi Natrium cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Sifat hablar <1091> Memenuhi syarat. [*Catatan Kecuali untuk Ampisilin Natrium Steril dalam bentuk beku-kering, tidak perlu memenuhi persyaratan ini.*]

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit Endotoksin FI per mg ampisilin.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan dengan larutan yang mengandung 10,0 mg per ml.

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

Dimetilanilin Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Larutkan 75 mg *N,N-dietilanilina P* dalam 25 ml *asam klorida 1 N*, encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 30 μ g per ml.

Larutan baku Masukkan 50,0 mg *N,N-dimetilanilina P* ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *asam klorida 1 N*, goyang hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 2,0 ml *natrium hidroksida 1,25 N*, goyang hingga larut, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal* dan 1,0 ml *sikloheksan P*, kocok kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan yang jernih sebagai *Larutan baku*.

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 2,0 ml *natrium hidroksida 1,25 N*, goyang hingga larut, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal* dan 1,0 ml *sikloheksan P*, kocok kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan yang jernih sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase cair *G3* dengan partikel penyangga *SIA* tersilanisasi dan pertahankan suhu pada 120°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa, dengan laju alir lebih kurang 30 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2-20 µl). *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Perbandingan respons tiap puncak dimetilnilin terhadap respons puncak dimetilnilin yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Metilen klorida Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Buat larutan *dioksan P* dalam *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 2,1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *metilen klorida P*, larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 3,0 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,8 m x 4 mm berisi bahan pengisi 10% G39 dengan partikel penyangga *SIA* yang tidak tersilanisasi. Pertahankan suhu kolom, suhu injektor dan suhu detektor berturut-turut pada suhu lebih kurang 65°, 100° dan 260°. Gunakan *nitrogen P* sebagai pembawa, dengan laju alir lebih kurang 60 ml per menit. Suntikkan *Larutan baku* ke dalam kromatograf dan rekam retensi yang tertera pada *Prosedur*: Waktu relatif metilen klorida dan dioksan berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak metilen klorida dan puncak dioksan tidak kurang dari 4 dan penyimpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

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 metilen klorida dan dioksan. Hitung persentase metilen klorida dalam ampisilin natrium steril yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{300 C}{m}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar metilen klorida dalam mg per ml *Larutan baku*; *m* adalah jumlah dalam mg zat dalam *Larutan uji*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metilen klorida terhadap respons puncak dioksan yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan Baku*.

Syarat lain Untuk Ampisilin Natrium Steril, harus memenuhi syarat *Uji Sterilitas <71>* dan *Endotoksin Bakteri <201>* seperti tertera pada *Ampisilin untuk Injeksi*. Ampisilin natrium untuk pembuatan injeksi ampisilin natrium harus memenuhi syarat uji *Endotoksin Bakteri <201>* seperti tertera pada *Ampisilin untuk Injeksi*.

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

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

Larutan uji [*Catatan Ampisilin natrium bersifat higroskopis, hindari paparan terhadap udara dan timbang segera.*] Timbang saksama setara dengan lebih kurang 100 mg ampisilin anhidrat, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin*. Hitung jumlah dalam µg ampisilin, C₁₆H₁₉N₃O₄S, dalam tiap mg zat uji dengan rumus:

$$100\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

W adalah bobot dalam mg ampisilin natrium dalam *Larutan uji*; keterangan lainnya seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

AMPISILIN DAN SULBAKTAM UNTUK INJEKSI Ampicillin and Sulbactam for Injection

Ampisilin dan Sulbaktam untuk Injeksi adalah suatu campuran Ampisilin Natrium dan Sulbaktam Natrium kering dan steril. Mengandung ampisilin, C₁₆H₁₉N₃O₄S, dan sulbaktam, C₈H₁₁NO₅S, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Perbandingan Ampisilin dan Sulbaktam pada etiket adalah 2:1. Mengandung Ampisilin dan Sulbaktam, berturut-turut tidak kurang dari 563 dan 280 µg per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Ampisilin BPHI* bentuk anhidrat; keringkan dalam hampa di atas fosfor pentaoksida *P* pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, sejuk dan kering. *Endotoksin BPHI* [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. *Sulbaktam BPHI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pembeku.

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

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,17 unit Endotoksin FI dalam zat yang setara dengan 1 mg campuran ampisilin dan sulbaktam (berturut-turut 0,67 dan 0,33 mg).

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, seperti tertera pada *Penyaring Membran dalam Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung ampisilin 10 mg per ml dan sulbaktam 5 mg per ml.

Kadar air <1031> Metode I Tidak lebih dari 2,0%.

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

Syarat lain Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan <911>* dan *Penandaan pada Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 0,005M-asetonitril P (1650:350)*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ampisilin BPFi* dan *Sulbaktam BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar ampisilin dan sulbaktam berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 0,3 mg per ml. [*Catatan Segera suntikkan larutan ini.*]

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Sulbaktam BPFi*, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml, diamkan selama 30 menit. Atur pH hingga 5,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 4,25 ml *asetonitril P*, encerkan dengan *tetrabutylamonium hidroksida 0,005 M* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml kedua, tambahkan 15 mg *Ampisilin BPFi*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. [*Catatan Segera suntikkan larutan ini.*]

Larutan uji 1 Homogenkan isi satu wadah ampisilin dan sulbaktam untuk injeksi. Timbang saksama sejumlah serbuk, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. [*Catatan Segera suntikkan larutan ini.*]

Larutan uji 2 (Untuk kemasan dosis tunggal). Konstitusikan satu wadah ampisilin dan sulbaktam untuk injeksi dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Pipet semua kandungan isi wadah menggunakan alat suntik dan jarum hipodermis, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar ampisilin dan sulbaktam berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 0,3 mg per ml. [*Catatan Segera suntikkan larutan ini.*]

Larutan uji 3 (Jika pada etiket tertera jumlah ampisilin dan sulbaktam dalam volume tertentu larutan konstitusi). Konstitusikan satu wadah ampisilin dan sulbaktam untuk injeksi dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap larutan yang terkonstitusi dengan *Fase gerak* hingga kadar larutan ampisilin dan sulbaktam berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 0,3 mg per ml. [*Catatan Segera suntikkan larutan ini.*]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk Ampisilin lebih kurang 0,7 dan untuk hasil degradasi alkali sulbaktam adalah 1,0; resolusi, *R*, antara ampisilin dan hasil degradasi alkali sulbaktam tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif Ampisilin dan sulbaktam berturut-turut lebih kurang 0,35 dan 1,0; efisiensi kolom puncak sulbaktam tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg ampisilin, C₁₆H₁₉N₃O₄S, dan sulbaktam, C₈H₁₁NO₅S, dalam serbuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

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

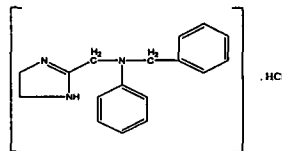
C_s adalah kadar *Ampisilin BPFi* atau *Sulbaktam BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan *Ampisilin BPFi* atau *Sulbaktam BPFi* dalam µg per mg; *C_U* adalah kadar ampisilin atau sulbaktam untuk injeksi dalam mg per ml *Larutan uji 1*; *r_U* dan *r_s* adalah respons puncak analit dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah ampisilin, C₁₆H₁₉N₃O₄S, dan sulbaktam, C₈H₁₁NO₅S, dalam wadah atau dalam volume larutan konstitusi dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)(C_s P) \left(\frac{r_U}{r_s}\right)$$

L adalah jumlah ampisilin atau sulbaktam dalam mg seperti tertera pada etiket, dalam wadah atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar ampisilin atau sulbaktam dalam mg per ml Larutan uji 2 atau Larutan uji 3, berdasarkan jumlah dalam mg ampisilin atau sulbaktam yang tertera pada etiket; *r_U* adalah respons puncak Larutan uji 2 atau Larutan uji 3 dan *r_S* adalah respons puncak Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam Wadah padatan steril seperti tertera pada Injeksi.

ANTAZOLIN HIDROKLORIDA Antazoline Hydrochloride



2-(*N*-Benzilnilina)-metil-2-imidazolina hidroklorida [2508-72-7]
 $C_{17}H_{19}N_3.HCl$ BM 301,82

Antazolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{17}H_{19}N_3.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Identifikasi

A. Spektum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam asam korida 0,1 *N* setebal 2 cm pada daerah panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan maksimum pada lebih kurang 241 dan 291 nm; serapan pada 241 nm lebih kurang 1,0 dan pada 291 nm lebih kurang 0,13.

B. Pada 5 ml larutan 1,0% tambahkan 0,5 ml asam nitrat *P*: terjadi warna merah yang segera menjadi hijau tua.

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

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

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%.

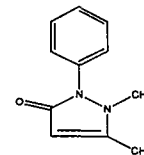
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial *P*, bila perlu hangatkan hingga larut. Dinginkan, tambahkan 15 ml raksa(II) asetat *LP* dan 2 - 3 tetes kristal violet *LP* dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 30,18 mg $C_{17}H_{19}N_3.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik terlindung cahaya.

ANTIPIRIN Antipyrine



2,3-Dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on [60-80-0]
 $C_{11}H_{12}N_2O$ BM 188,23

Antipirin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% antipirin $C_{11}H_{12}N_2O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, hablur tidak berwarna atau putih; tidak berbau dan agak pahit. Larutan netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding Antipirin *BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut dan warna larutan Larut sempurna dalam 1 bagian air dingin, jika diamati secara melintang dalam tabung yang berdiameter lebih kurang 20 mm, larutan tampak tidak berwarna atau tidak lebih berwarna dari kuning pucat.

Identifikasi

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

B. Spektum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 50.000) dalam metanol *P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Antipirin *BPFI*, daya serap masing-masing dihitung

terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada larutan tambahkan *asam tanat LP*: terbentuk endapan putih.

Jarak lebur <1021> Antara 110° dan 112,5°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0.15%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat yang dilarutkan dalam 2 ml *asam asetat 1 N*, dan tambahkan air hingga 25 ml.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *kloroform P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *kloroform P*.

Fase gerak Campuran *kloroform P-aseton P-butiril alkohol P-asam format P* (60:15:15:15).

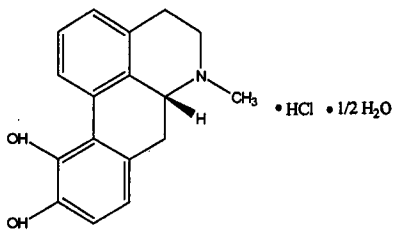
Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu iodum 250 ml, larutkan dalam 25 ml air. Tambahkan 2 g *natrium asetat P* dan 20,0 ml *iodum 0,1 N LV*. Biarkan di tempat gelap dan sejuk selama 20 menit, tambahkan 25 ml *etanol P* hingga endapan larut. Titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan *kanji LP* sebagai indikator.

Tiap ml *iodum 0,1 N*
setara dengan 9,412 mg $C_{17}H_{17}NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

APOMORFIN HIDROKLORIDA Apomorphine Hydrochloride



6αβ-Aporfin-10,11-diol hidrokloridahemihidrat
[41372-20-7]

$C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Anhidrat [314-19-2]

BM 312,79

BM 303,79

Apomorfine Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

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

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

Baku pembanding *Apomorfine Hidroklorida BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Apomorfine Hidroklorida BPF1*.

B. Pada 5 ml larutan zat (1 dalam 100) tambahkan larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 20) sedikit berlebihan: terbentuk endapan putih atau putih kehijauan. Tambahkan 3 tetes *iodum LP*, kocok kuat: terjadi warna hijau zamrud. Tambahkan 5 ml *eter P*, kocok kuat dan biarkan memisah: lapisan eter berwarna merah delima yang intensif sedangkan lapisan air tetap berwarna hijau.

C. Larutkan zat dalam *asam nitrat P*: terjadi warna ungu gelap.

D. Pada larutan C tambahkan *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam nitrat P*. Endapan ini segera menjadi gelap karena direduksi menjadi logam perak yang dipercepat dengan penambahan *amonium hidroksida 6 N*.

Rotasi jenis <1081> Antara -60,5° dan -63,0°; dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dimetil sulfoksida P* yang mengandung 15 mg per ml.

Warna larutan Masukkan 100 mg zat ke dalam tabung reaksi yang sesuai, tambahkan 10 ml air bebas oksigen yang dingin, kocok secara perlahan hingga larut: amati segera warna larutan yang diperoleh tidak boleh lebih intensif dari warna larutan baku yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 5 mg *Apomorfine Hidroklorida BPF1* dalam 100,0 ml air. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam tabung yang ukurannya sama dengan tabung untuk larutan uji, encerkan dengan 6 ml air, tambahkan 1 ml larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 20), tambahkan 0,50 ml *iodum LP*. Diamkan selama 30 detik, tambahkan 0,60 ml larutan *natrium tiosulfat P* (1 dalam 40) dan encerkan dengan air hingga 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Antara 2,0% dan 3,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

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

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

Cemaran umum <481>

Larutan baku Gunakan pelarut metanol P.

Larutan uji Gunakan pelarut metanol P.

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

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

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 100 ml asam asetat glasial P dan panaskan di atas tangas uap. Tambahkan 0,1 ml anhidrida asetat P ke dalam larutan panas, aduk selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 5 ml raksa(II) asetat LP dan 0,25 ml kristal violet LP, titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV hingga titik akhir berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 30,38 mg $C_{17}H_{17}NO_2.HCl$

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

ARANG JERAP
Activated Charcoal

Arang Jerap adalah sisa destilasi destruktif dari beberapa bahan organik yang telah diberi perlakuan untuk mempertinggi daya serap.

Pemerian Serbuk halus, bebas dari butiran; hitam; tidak berbau; tidak berasa.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol.

Keasaman-kebasaan Didihkan 3,0 g zat dengan 60 ml air selama 5 menit, biarkan dingin, tambahkan air sampai volume semula, saring: filtrat tidak berwarna dan bereaksi netral terhadap lakmus P.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0% lakukan pengeringan pada suhu 120° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 4,0% lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Senyawa larut dalam asam Tidak lebih dari 3,5% lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Didihkan 1,0 g zat dengan campuran 20 ml air dan 5 ml asam klorida P selama 5 menit, saring ke dalam krus

porcelain yang telah ditara, cuci sisa dengan 10 ml air panas, tambahkan air cucian ke dalam filtrat. Pada campuran filtrat dan air cucian tambahkan 1 ml asam sulfat P, uapkan sampai kering dan pijarkan hingga bobot tetap.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 10 ml filtrat yang diperoleh pada uji *Keasaman-kebasaan*: tidak lebih keruh dibandingkan larutan pembanding yang mengandung 1,5 ml asam klorida 0,020 N.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 10 ml filtrat yang diperoleh pada uji *Keasaman-kebasaan*: tidak lebih keruh dibandingkan larutan pembanding yang mengandung 1,0 ml asam sulfat 0,020 N.

Sulfida Didihkan perlahan-lahan 0,50 g zat dengan 20 ml air dan 5 ml asam klorida P dalam labu Erlenmeyer kecil: terbentuk uap yang tidak menghitamkan kertas saring yang dibasahi dengan timbal(II) asetat LP.

Senyawa sianogen Masukkan campuran 5 g zat, 50 ml air dan 2 g asam tartrat P ke dalam labu destilasi yang dihubungkan dengan pendingin dilengkapi dengan adaptor yang dipasang rapat, dengan salah satu ujung tercelup di dalam campuran 2 ml natrium hidroksida 1 N dan 10 ml air didalam labu kecil yang direndam es. Panaskan campuran di dalam labu destilasi sampai mendidih dan destilasi hingga lebih kurang 25 ml. Encerkan destilat dengan air hingga 50 ml. Pada 25 ml destilat yang telah diencerkan tambahkan 12 tetes besi(II) sulfat LP, panaskan hingga hampir mendidih, dinginkan dan tambahkan 1 ml asam klorida P: tidak terjadi warna biru.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Didihkan 1,0 g zat dengan campuran 20 ml asam klorida 3 N dan 5 ml brom LP selama 5 menit, saring cuci dengan 50 ml air mendidih. Uapkan filtrat dan air cucian sampai kering, pada residu tambahkan 1 ml asam klorida 1 N, 20 ml air dan 5 ml asam sulfat P. Didihkan larutan sampai seluruh belerang dioksida hilang, saring jika perlu, encerkan dengan air hingga 50 ml. Pada 20 ml larutan tambahkan air hingga 25 ml.

Zat tak terarangkan Didihkan 250 mg zat dengan 10 ml natrium hidroksida 1 N selama 5 detik, saring: filtrat tidak berwarna.

Daya jerap

Alkaloid Kocok 1 g zat yang telah dikeringkan pada 120° selama 4 jam dengan larutan 100 mg striktrin sulfat P dalam 50 ml air selama 5 menit, saring dan buang 10 ml filtrat pertama. Pada 10 ml filtrat tambahkan 1 tetes asam klorida P dan 5 tetes kalium raksa(II) iodida LP: tidak terjadi kekeruhan.

Zat warna Pipet 50 ml larutan metilen biru P (1 dalam 1000) masing-masing ke dalam dua labu 100 ml bersumbat kaca. Tambahkan ke dalam salah satu labu 250 mg zat yang ditimbang saksama, tutup dan kocok selama 5 menit. Saring isi masing-masing labu melalui penyaring kering, buang 20 ml dari masing-masing filtrat pertama. Pipet 25,0 ml masing-masing filtrat ke dalam dua labu tentukur 250-ml. Tambahkan ke dalam masing-masing labu 50 ml larutan natrium asetat P (1 dalam 10), campur; tambahkan melalui buret 35,0 ml iodum 0,1 N LV, sambil digoyang. Tutup labu, biarkan selama 50 menit, kocok kuat dengan selang waktu 10 menit. Encerkan masing-masing campuran dengan air sampai tanda, campur, diamkan selama 10 menit, saring melalui penyaring kering, buang masing-masing 30 ml filtrat pertama. Titrasi kelebihan iodum dalam masing-masing 100 ml filtrat dengan natrium tiosulfat 0,1 N LV menggunakan 3 ml kanji LP sebagai indikator. Hitung jumlah ml iodum 0,1 N yang diperlukan pada masing-masing titrasi: perbedaan antara kedua volume tidak kurang dari 0,7 ml.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup.

TABLET ASAM ALENDRONAT Alendronic Acid Tablet

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

Baku pembanding Alendronat Natrium BPF1; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk trihidrat dari alendronat natrium. Simpan dalam wadah tertutup rapat, setelah dibuka, simpan dalam desikator pada suhu ruang.

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

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi : 900 ml air

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 15 menit.

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

Dapar dan Fase gerak Buat seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan 9-Fluorenilmetil kloroformat 0,05% Timbang lebih kurang 100 mg 9-fluorenilmetil kloroformat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan

encerkan dengan asetonitril P sampai tanda. Larutan dibuat segar.

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

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Alendronat Natrium BPF1, larutkan dalam Media disolusi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan media disolusi hingga kadar seperti alikuot.

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

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

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor kapasitas, k , 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 50 μ l) Larutan baku, Larutan uji dan Blangko ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam alendronat, $C_4H_{13}NO_7P_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$827,1C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Alendronat Natrium BPF1 dalam mg per ml Larutan baku persediaan; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku. [Catatan: 827,1 adalah faktor konversi bobot molekul $C_4H_{13}NO_7P_2/C_4H_{12}NNaO_7P_2$] dikalikan dengan volume media (900 ml).]

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

kurang dari 75% (Q) $C_4H_{13}NO_7P_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2

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

Media disolusi : 900 ml air

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

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

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

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

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

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

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

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Alendronat Natrium BPF1, larutkan dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml Larutan baku persediaan ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 ml bertutup ulir yang berisi 5 ml Larutan borat, campur selama 3 menit. Tambahkan 4 ml Larutan 9-Fluorenilmetil kloroformat 0,1%, kocok selama 30 detik. Diamkan larutan pada suhu ruang selama 25 menit. Tambahkan 25 ml metilen klorida P, dan kocok selama 40 detik. Sentrifus larutan selama 10 menit. Gunakan bagian yang jernih di atas lapisan air.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 500 ml Pengencer, kocok secara mekanik selama 30 menit dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan Pengencer sampai tanda dan sentrifus sebagian dari

larutan ini. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume beningan hingga kadar 0,02 - 0,03 mg per ml.

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

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 266 nm dan kolom 25 cm x 4,1 mm yang berisi bahan pengisi L21, pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor kapasitas, k, 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 50 µl) Larutan baku, Larutan uji dan Blangko ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam alendronat, $C_4H_{13}NO_7P_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,919 DC \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

D adalah faktor pengenceran Larutan baku persediaan; C adalah kadar Alendronat Natrium BPF1 dalam mg per ml Larutan baku persediaan; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku. [Catatan 0,919 adalah faktor konversi bobot molekul ($C_4H_{13}NO_7P_2/C_4H_{12}NNaO_7P_2$).]

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

ASAM ALGINAT

Alginic Acid

Asam alginat [9005-32-7]

Asam Alginat adalah karbohidrat koloid hidrofilik yang diekstraksi dengan alkali encer dari berbagai spesies rumput laut cokelat (Familia *Phaeophyceae*).

Pemerian Serbuk berserat putih hingga putih kekuningan; tidak berbau atau praktis tidak berbau; tidak berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam pelarut organik; larut dalam larutan alkali.

Identifikasi

A. Pada 5 ml larutan dalam natrium hidroksida 0,1 N (1 dalam 150), tambahkan 1 ml kalsium klorida LP: terbentuk endapan ruah menyerupai jeli.

B. Pada 5 ml larutan dalam *natrium hidroksida 0,1 N* (1 dalam 150), tambahkan 1 ml *asam sulfat 4 N*: terbentuk endapan berat menyerupai jeli.

C. Masukkan lebih kurang 5 mg ke dalam tabung reaksi, tambahkan 5 ml air, 1 ml larutan segar *1,3-naftalendiol P 1%* dalam *etanol P* dan 5 ml *asam klorida P*. Panaskan hingga mendidih, didihkan perlahan-lahan selama 3 menit, dinginkan hingga suhu lebih kurang 15°. Pindahkan ke dalam corong pisah 30 ml dengan 5 ml air. Ekstraksi dengan 15 ml *isopropil eter P*: lapisan isopropil eter menunjukkan warna lebih ungu dibandingkan warna blanko yang dibuat dengan cara yang sama.

Batas mikroba <51> Jumlah angka kuman tidak lebih dari 200 per g: uji *Salmonella sp* dan *Escherichia coli* negatif.

pH <1071> Antara 1,5 dan 3,5; lakukan penetapan menggunakan 3% zat yang terdispersi dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Kadar abu Tidak lebih dari 4,0%; lakukan *Penetapan kadar abu* seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>*. Pijarkan hati-hati, lebih kurang 4 g zat yang ditimbang saksama dalam cawan platina yang sudah ditara hingga residu mengarang sempurna (lebih kurang 5 menit). Kemudian pijarkan di dalam tanur pada suhu 800±25° hingga semua arang terbakar habis (20 - 35 menit).

Arsen <321> Metode II tidak lebih dari 3 bpj.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; tambahkan 1,0 g zat pada 20 ml *asam nitrat P* dalam labu Erlenmeyer 250 ml, campur dan panaskan perlahan-lahan hingga larut. Lanjutkan pemanasan hingga volume menjadi lebih kurang 7 ml. Dinginkan cepat hingga suhu ruang, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pada sejumlah 50,0 ml larutan ini tambahkan 15 ml *Larutan amonium sitrat*, 3 ml *Larutan kalium sianida* dan 500 µl *Larutan hidrosilamina hidroklorida*. Setelah ekstraksi pertama dengan ditizon, cuci kumpulan ekstrak kloroform dengan 5 ml air, buang lapisan air dan lanjutkan penyarian dengan 20 ml *asam nitrat 0,2 N*.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 40 bpj; lakukan penetapan menggunakan krus platina dan gunakan *asam nitrat P* sebagai pengganti *asam sulfat P*.

Bilangan asam Tidak kurang dari 230 dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, suspensikan dalam campuran 50 ml air dan 30,0 ml larutan *kalsium asetat P* (11 dalam 250). Kocok kuat-kuat, biarkan selama 1 jam, tambahkan *fenoftalein LP*,

titrasi asam asetat yang dibebaskan dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blanko, hitung bilangan asam dengan rumus:

$$\left(\frac{5,611(A - B)}{W} \right)$$

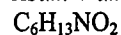
5,611 adalah sepersepuluh bobot molekul kalium hidroksida; *A* dan *B* berturut-turut adalah volume dalam ml *natrium hidroksida 0,1 N* yang digunakan dalam titrasi *Larutan uji* dan *Larutan blanko*; *W* adalah bobot dalam g asam alginat yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM AMINOKAPROAT Aminocaproic Acid



Asam 6-aminoheksanoat [60-32-2]



BM 131,17

Asam Aminokaproat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau. Larutannya bereaksi netral terhadap lakmus; melebur pada suhu lebih kurang 205°.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam asam, dalam alkali; sukar larut dalam metanol dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

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

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 30 menit dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Aminokaproat BPF1*.

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.

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

Larutan A Timbang lebih kurang 550 mg *natrium 1-heptansulfonat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan air sampai tanda.

Fase gerak Timbang lebih kurang 10 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam gelas piala 1000 ml, larutkan dalam 300 ml *Larutan A*, tambahkan 250 ml

metanol P, kemudian tambahkan lagi 300 ml Larutan A dan campur. Atur pH campuran menjadi 2,2 dengan asam fosfat P. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan Larutan A sampai tanda dan campur. Saring dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931> .

Larutan baku internal Buat larutan metionin dalam air hingga kadar 1,25 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Asam Aminokaproat BPF1, larutkan dalam air hingga kadar 12,5 mg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml Larutan baku internal, tambahkan air sampai tanda dan campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,25 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dalam air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml Larutan baku internal, dan tambahkan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Pertahankan pada suhu 30°. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara asam aminokaproat dan metionin 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 dan biarkan Larutan uji tereluasi tidak kurang dari dua kali waktu retensi asam aminokaproat. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Waktu retensi asam aminokaproat dan metionin berturut-turut 0,76 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, C₆H₁₃NO₂, dengan rumus:

$$2C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Asam Aminokaproat BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam aminokaproat terhadap baku internal dari Larutan uji dan Larutan baku.

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

TABLET ASAM AMINOKAPROAT Aminocaproic Acid Tablet

Tablet Asam Aminokaproat mengandung Asam Aminokaproat, C₆H₁₃NO₂, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Asam Aminokaproat BPF1; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 30 menit sebelum digunakan.

Identifikasi Gerus 2 tablet dengan 10 ml air, dan saring ke dalam 100 ml aseton P. Goyang campuran, biarkan selama 15 menit hingga menghablur sempurna. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang dan cuci hablur dengan 25 ml aseton P. Hilangkan sisa pelarut dengan hampa udara dan keringkan pada suhu 105° selama 30 menit, dinginkan, sisa yang diperoleh memenuhi Identifikasi seperti tertera dalam Asam Aminokaproat.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air

Alat tipe 1 : 100 rpm

Waktu : 45 menit

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asam Aminokaproat BPF1, larutkan dalam air, encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Prosedur Pipet ke dalam masing-masing 3 labu tentukur 50-ml, Larutan uji yang telah disaring, 1 ml Larutan baku dan 1 ml air sebagai blangko. Tambahkan ke dalam masing-masing labu 20,0 ml *Dapar borat pH 9,5* dan 3,0 ml larutan segar β-naftokutnon 4-natrium sulfonat P (1 dalam 500), goyang hingga tercampur, dan letakkan ketiga labu tentukur di dalam tangas air yang dipertahankan pada suhu 65±5° selama 45 menit. Dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Hitung jumlah, C₆H₁₃NO₂, yang terlarut dengan mengukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 460 nm terhadap larutan blangko.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₆H₁₃NO₂, dari jumlah yang tertera pada etiket.

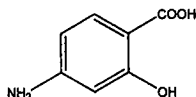
Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

*Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 13,12 mg C₆H₁₃NO₂*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM AMINOSALISILAT Aminosalicylic Acid



Asam 4-aminosalisilat [65-49-6]
 $C_7H_7NO_3$

BM 153,14

Asam Aminosalisilat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_7H_7NO_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

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

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

Baku pembanding Asam Aminosalisilat BPHI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam sebelum digunakan. *m-Aminofenol BPHI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

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

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

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

Kejernihan dan warna larutan Timbang 1 g zat, larutkan dalam 10 ml larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 15): diperoleh larutan jernih dan warna larutan tidak lebih dari warna kuning lemah. Timbang 1 g zat, larutkan dalam campuran segar 5 ml *asam nitrat P* dan 45 ml air: diperoleh larutan jernih dan hampir tidak berwarna.

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

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

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

Klorida <351> Tidak lebih dari 0,042%; larutkan 500 mg zat dalam campuran 5 ml *asam nitrat P* dan 15 ml air dan bandingkan kekeruhan dengan 0,30 ml *asam klorida 0,02 N* yang diperlakukan sama.

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

m-Aminofenol Tidak lebih dari 0,25%.

Fase gerak Buat larutan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah sulfanilamida, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *m-Aminofenol BPHI*, larutkan dalam *fase gerak* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml. Pipet 10 ml larutan dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *m-aminofenol* dan sulfanilamida tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 7%.

Prosedur [Catatan setelah digunakan, cuci kolom selama 30 menit dengan campuran metanol *P*-air-asam fosfat *P* (77:23:0,6) yang telah disaring dan diawaudarakan, kemudian cuci selama 30 menit dengan campuran metanol *P*-air (50:50) yang telah disaring dan diawaudarakan.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif sulfanilamida dan *m-aminofenol* masing-masing adalah lebih kurang 0,66 dan 1,0. Hitung persentase *m-aminofenol*, terhadap asam aminosalisilat yang digunakan dengan rumus :

$$10 \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *m-Aminofenol BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah jumlah zat uji yang digunakan dalam mg, seperti tertera pada *Penetapan kadar*: R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *m-aminofenol* dan *sulfanilamida* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

$$100C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

Hidrogen sulfida, Belerang dioksida dan Amil alkohol Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 5 ml *natrium hidroksida 1 N*, tambahkan 6 ml *asam klorida 3 N* dan aduk kuat-kuat: tidak berbau hidrogen sulfida atau belerang dioksida dan tidak lebih dari bau lemah amil alkohol. Sepotong kertas uji yang dilembabkan dengan timbal asetat yang diletakkan di atas campuran tidak berubah warnanya.

C adalah kadar *Asam Aminosalisilat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam aminosalisilat dan asetaminofen dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

ASAM ASETAT Acetic Acid



Asam asetat [64-10-7]
 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

BM 60,05

Asam Asetat mengandung tidak kurang dari 36,0% dan tidak lebih dari 37,0% b/b $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$.

Pemerian Cairan; jernih tidak berwarna; bau khas menusuk; rasa asam yang tajam.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol dan dengan gliserol.

Identifikasi Menunjukkan reaksi Asetat seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Klorida <361> Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 10) tambahkan 5 tetes *perak nitrat LP*: tidak terbentuk opalesensi.

Sulfat <361> Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 10) tambahkan 5 tetes *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,005%; lakukan penetapan sebagai berikut: uapkan 20 ml zat dalam cawan porselen yang telah ditara di atas tangas uap dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

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 buat *Larutan baku* dengan kadar dua kali kadar yang ditetapkan.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 10 ml larutan yang dibuat sebagai berikut: pada sisa yang diperoleh dari sisa penguapan tambahkan 8 ml *asam klorida 0,1 N*, hangatkan perlahan-lahan sampai larut sempurna, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Zat mudah teroksidasi Encerkan 4,0 ml zat dengan 20 ml air dalam labu bersumbat kaca, tambahkan

Penetapan kadar

Fase gerak buat campuran 425 ml *natrium fosfat* dibasa 0,05 M, 425 ml *natrium fosfat monobasa 0,05 M* dan 150 ml *metanol P* yang mengandung 1,9 g tetrabutyl amonium hidroksida. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian Sistem* pada *Kromatografi* <931>.

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

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

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Larutan baku*, kecuali gunakan asam aminosalisilat sebagai pengganti *Asam Aminosalisilat BPFi*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak dari penyuntikan ulang seperti tertera pada *Prosedur*, simpangan baku relatif dari perbandingan respon puncak asam aminosalisilat dan respons puncak asetaminofen tidak lebih dari 1,0% dan resolusi, R , antar asam aminosalisilat dan asetaminofen tidak kurang dari 1,7.

Prosedur [Catatan setelah digunakan, cuci kolom selama 30 menit dengan campuran *metanol P-air-asam fosfat P* (77:23:0,6) yang telah disaring dan diawaudarakan, kemudian cuci selama 30 menit dengan campuran *metanol P-air* (50:50) yang telah disaring dan diawaudarakan]. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama: waktu retensi relatif asetaminofen dan asam aminosalisilat masing-masing adalah lebih kurang 0,83 dan 1,0. Hitung jumlah mg asam aminosalisilat, $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3$, dengan rumus:

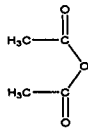
0,30 ml kalium permanganat 0,10 N: warna merah muda tidak segera berubah menjadi cokelat dan cairan tidak seluruhnya menjadi cokelat atau tidak menjadi merah muda dalam waktu kurang dari 30 detik.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 6 ml zat dalam labu bersumbat kaca yang telah ditara. Tambahkan 40 ml air dan titrasi dengan natrium hidroksida 1 N LV menggunakan indikator Fenolftalein LP.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 60,05 mg $C_2H_4O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM ASETAT GLASIAL Glacial Acetic Acid



Asam Asetat [64-19-7]
 $C_2H_4O_2$

BM 60,05

Asam Asetat Glasial mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% b/b $C_2H_4O_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; bau khas, menusuk; rasa asam jika diencerkan dengan air. Mendidih pada suhu ebih kurang 118°. Bobot jenis lebih kurang 1,05.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol dan dengan gliserol.

Identifikasi Campuran 1 bagian volume dengan 2 bagian volume air menunjukkan reaksi Asetat seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Suhu beku Tidak lebih rendah dari 15,6°.

Klorida Encerkan 1,0 ml dengan 20 ml air dan tambahkan 5 tetes perak nitrat LP: tidak terjadi opalesensi.

Sulfat Encerkan 1,0 ml dengan 10 ml air dan tambahkan 1 ml barium klorida LP: tidak terbentuk kekeruhan.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 1,0 mg; lakukan penetapan dengan menguapkan 20 ml zat dalam cawan yang telah ditara dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Logam berat Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 20 ml larutan zat yang dibuat sebagai berikut: Pada sisa yang diperoleh dari Sisa

penguapan tambahkan 8 ml asam klorida 0,1 N, hangatkan perlahan-lahan sampai larut sempurna, encerkan dengan air hingga 100 ml.

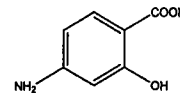
Zat mudah teroksidasi Encerkan 2,0 ml zat dengan 10 ml air dalam labu bersumbat kaca dan tambahkan 0,10 ml kalium permanganat 0,10 N: warna merah muda tidak berubah menjadi cokelat dalam waktu 2 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 ml zat dalam labu bersumbat kaca yang berisi lebih kurang 20 ml air yang telah ditara. Tambahkan 20 ml air dan titrasi dengan natrium hidroksida 1 N LV menggunakan indikator Fenolftalein LP.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 60,05 mg $C_2H_4O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM ASETILSALISILAT Asetosal Acetylsalicylic Acid



Asam asetilsalisilat [50-78-2]
 $C_9H_8O_4$

BM 180,16

Asam Asetilsalisilat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_9H_8O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur, umumnya seperti jarum atau lempengan tersusun, atau serbuk hablur; putih; tidak berbau atau berbau lemah. Stabil di udara kering; di dalam udara lembab secara bertahap terhidrolisa menjadi asam salisilat dan asam asetat.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol; larut dalam kloroform dan dalam eter; agak sukar larut dalam eter mutlak.

Baku pembanding Asam asetilsalisilat BPFI; lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 5 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Panaskan dengan air selama beberapa menit, dinginkan dan tambahkan 1 atau 2 tetes besi(III) klorida LP: terjadi warna merah ungu.

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

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

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

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%. Didihkan 1,5 g zat dalam 75 ml air selama 5 menit, dinginkan, tambahkan air secukupnya untuk memperoleh volume semula dan saring. Sejumlah 25 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang mengandung 0,10 ml *asam klorida 0,02 N*.

Sulfat Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: larutkan 6,0 g zat dalam 37 ml *aseton P*, tambahkan 3 ml air. Titrasi secara potensiometrik dengan *timbangan(II) perklorat 0,02 M*, yang dibuat dengan cara melarutkan 9,20 g *timbangan(II) perklorat P* dalam air hingga 1000 ml, gunakan pH meter yang mempunyai kemampuan reproduktibilitas minimum $\pm 0,1$ mV dilengkapi dengan sistem elektrode yang terdiri dari elektrode timbal dan elektrode pembanding kaca perak-perak klorida yang berisi larutan *tetraetilamonium perklorat P* dalam *asam asetat glasial P* (1 dalam 44); digunakan tidak lebih dari 1,25 ml *timbangan(II) perklorat 0,02 M* [Catatan Setelah pemakaian, bilas elektrode timbal dengan air, keringkan elektrode pembanding, alirkan air, bilas dengan metanol dan biarkan kering.]

Asam salisilat bebas Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 2,5 g zat dalam *etanol P* secukupnya hingga 25,0 ml. Ke dalam sepasang tabung pembanding warna, masukkan masing-masing 48 ml air dan 1 ml larutan segar *besi(III) amonium sulfat LP* yang dibuat dengan cara menambahkan 1 ml *asam klorida 1 N* ke dalam 2 ml *besi(III) amonium sulfat LP*, encerkan dengan air hingga 100 ml. Ke dalam salah satu tabung, pipet 1 ml larutan baku asam salisilat dalam air yang mengandung 0,10 mg per ml. Ke dalam tabung yang kedua, pipet 1 ml larutan asam asetilsalisilat (1 dalam 10). Campur isi masing-masing tabung: setelah 30 detik warna pada tabung kedua tidak lebih intensif dari tabung yang mengandung asam salisilat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2 g zat dalam 25 ml *aseton P*, tambahkan 1ml air dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*: warna yang terjadi tidak lebih gelap dari pembanding yang dibuat dari 25 ml *aseton P*, 2 ml *Larutan baku timbal* dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*: warna larutan tidak lebih tua dari *larutan padanan Q*

Zat tidak larut dalam natrium karbonat LP Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml larutan *natrium karbonat LP* hangat: larutan jernih.

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

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, masukkan ke dalam labu, tambahkan 50,0 ml *natrium hidroksida 0,5 N LV*, didihkan campuran secara perlahan-lahan selama 10 menit. Tambahkan indikator *Fenolftalein LP*. Titrasi kelebihan natrium hidroksida dengan *asam sulfat 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,5 N*
setara dengan 45,04 mg $C_9H_8O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ASAM ASETILSALISILAT

Tablet Asetosal

Acetylsalicylic Acid Tablet

Tablet Asam Asetilsalisilat mengandung Asam Asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (tablet berukuran lebih besar dari 81 mg tidak mengandung pemanis atau pengaroma lain). [Catatan Tablet salut enterik memenuhi syarat Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat.]

Baku Pembanding Asam Asetilsalisilat BPFI; lakukan pengeringan di atas silika gel selama 5 jam sebelum digunakan. *Asam Salisilat BPFI*; lakukan pengeringan diatas silika gel selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

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

B. Kocok sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam asetilsalisilat dengan 10 ml *etanol P* selama beberapa menit, sentrifus, tuang beningan yang jernih dan uapkan hingga kering. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 60° selama 1 jam: residu yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Asam Asetilsalisilat*.

Disolusi <1231>

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

Alat tipe 1 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_9H_8O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Asam Asetilsalisilat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang dari titik isobestik asam asetilsalisilat dan asam salisilat dan pada

265 nm±2 nm [Catatan Buat larutan baku segar. Dapat digunakan etanol P tidak lebih dari 1% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan Media disolusi.]

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₉H₈O₄, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah **Asam Salisilat BPF**I larutkan dalam **Larutan baku** seperti tertera pada **Penetapan Kadar**, hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per ml.

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada **Penetapan Kadar**. Lakukan kromatografi **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak menurut **Prosedur** seperti tertera pada **Penetapan Kadar**. Simpangan baku relatif respons puncak tidak lebih dari 4,0%. Pada kromatogram yang sesuai, resolusi, R, antara asam salisilat dan asam asetilsalisilat tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada **Prosedur** dalam **Penetapan kadar**. Waktu retensi relatif untuk asam salisilat dan asam asetil salisilat berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung persentase asam salisilat, C₇H₆O₃, dari bagian tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar **Asam Salisilat BPF**I dalam mg per ml **Larutan baku**; Q_A adalah jumlah asam asetilsalisilat, C₉H₈O₄, dalam tablet yang digunakan seperti tertera pada **Penetapan Kadar**; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat dari **Larutan uji** dan **Larutan baku**.

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

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah **Asam Asetilsalisilat BPF**I, larutkan dalam **Larutan pengencer** hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

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

20,0 ml **Larutan Pengencer** dan lebih kurang 10 manik kaca; kocok kuat-kuat selama lebih kurang 10 menit dan sentrifus (**larutan persediaan**). Ukur saksama sejumlah volume **Larutan persediaan** encerkan secara kuantitatif dalam 9 volume **Larutan pengencer** (**larutan Uji**). Simpan sisa larutan persediaan untuk uji asam salisilat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada **Kromatografi <931>**. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 30 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi **L1**. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap **Larutan baku**, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada **Prosedur**: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%. Dalam kromatogram yang sesuai, faktor ikutan tidak lebih besar dari 2,0.

Prosedur Suntikan secara terpisah masing-masing lebih kurang 1,0 µl **Larutan baku** dan **Larutan uji** ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam asetil salisilat, C₉H₈O₄, dalam bagian tablet yang digunakan dengan rumus:

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tablet berukuran 81 mg atau lebih kecil disimpan dalam wadah berkapasitas tidak lebih dari 36 tablet.

TABLET ASAM ASETILSALISILAT DIDAPAR Tablet Asetosal Didapar Acetylsalicylic Acid Tablet Buffered

Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar mengandung Asam Asetilsalisilat dan Bahan Pendapar yang sesuai. Tablet mengandung Asam Asetilsalisilat, C₉H₈O₄, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding **Asam Asetilsalisilat BPF**I; lakukan pengeringan di atas **silika gel P** selama 5 jam sebelum digunakan. **Asam Salisilat BPF**I; lakukan pengeringan di atas **silika gel P** selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

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

B. Kocok sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam asetilsalisilat dengan 10 ml **kloroform P** selama beberapa menit, sentrifus. Tuang beningan yang jernih dan uapkan hingga kering: sisa

menunjukkan reaksi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Asam Asetilsalisilat*.

Disolusi <1231>

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

Alat tipe 2 : 75 rpm.

Waktu : 30 menit.

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

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80 % (Q), C₉H₈O₄, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Asam salisilat bebas Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

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

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*. Resolusi, *R* antara puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku* tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif dari asam salisilat tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Waktu retensi relatif lebih kurang 0,7 untuk asam salisilat dan 1,0 untuk asam asetilsalisilat. Hitung persentase asam salisilat, C₇H₆O₃, dalam bagian tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Asam Salisilat BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *Q_A* adalah jumlah asam asetilsalisilat, (C₉H₈O₄) dalam serbuk tablet yang digunakan seperti yang ditetapkan dalam *Penetapan kadar*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

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

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

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

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang 20 tablet, masukkan sejumlah serbuk tablet yang ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 100 mg asam asetilsalisilat ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 20,0 ml *Larutan pengencer* dan lebih kurang 10 manik kaca. Kocok kuat-kuat selama lebih kurang 10 menit dan sentrifus (*Larutan persediaan*). Encerkan secara kuantitatif 1 bagian volume *Larutan persediaan* yang diukur saksama dengan 9 bagian volume larutan pengencer (*Larutan uji*). Simpan sisa larutan persediaan untuk uji asam salisilat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%. Pada kromatografi yang sesuai faktor ikutan tidak lebih besar 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 asetilsalisilat, C₉H₈O₄, dalam bagian tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Asam Asetilsalisilat BPHI* 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 rapat.

TABLET EFERVESEN ASAM ASETILSALISILAT Acetylsalicylic Acid Tablet Effervescent

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

Baku pembanding *Asam Asetilsalisilat BPFi*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan. *Asam Salisilat BPFi*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

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

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

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET LEPAS TUNDA ASAM ASETILSALISILAT Acetylsalicylic Acid Tablet Delayed-Release

Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat mengandung Asam Asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Asetilsalisilat BPFi*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan. *Asam Asetilsalisilat BPFi*; lakukan

pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

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

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam asetilsalisilat dengan 10 ml *etanol P* selama beberapa menit, sentrifus, tuang beningan dan uapkan hingga kering, keringkan sisa dalam hampa udara pada suhu 60° selama 1 jam: sisa menunjukkan reaksi terhadap *Identifikasi B* seperti tertera pada *Asam Asetilsalisilat*.

Pelepasan obat <961> Metode B

Alat tipe 1 : 100 rpm.

Waktu: 90 menit, untuk Tahap *dapar*.

Larutan pengencer Buat campuran *asam klorida 0,1 N* dan *natrium fosfat tribasa 0,2 M (3:1)*, jika perlu atur pH hingga $6,8 \pm 0,05$ menggunakan *asam klorida 2 N* atau *natrium hidoksida 2 N*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_9H_8O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *asam klorida 0,1 N* (untuk *Tahap asam*) atau *Larutan pengencer* (untuk *Tahap dapar*) dan dibandingkan dengan serapan larutan baku *Asam Asetilsalisilat BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang titik isobestik asam asetilsalisilat dan asam salisilat (lebih kurang 280 nm untuk *Tahap asam* dan lebih kurang 265 nm untuk *Tahap dapar*).

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Asam salisilat bebas Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFi*, larutkan dalam *Larutan baku* yang dibuat dengan cara seperti tertera pada *Penetapan Kadar* hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan persediaan* yang dibuat dengan cara seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*, lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur* pada *Penetapan kadar*: Simpangan baku relatif respons puncak asam salisilat tidak lebih dari 4,0%; resolusi, *R*, antara puncak asam salisilat dan asam asetilsalisilat tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Waktu retensi relatif asam salisilat dan asam asetilsalisilat berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0. Hitung persentase asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Asam Salisilat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *Q_A* adalah jumlah dalam mg asam asetilsalisilat, C₉H₈O₄, dalam serbuk tablet yang digunakan, seperti tertera dalam *Penetapan kadar*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Asetilsalisilat BPFi*, larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg asam asetilsalisilat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 20,0 ml *Larutan pengencer* dan lebih kurang 10 manik kaca, kocok kuat-kuat selama lebih kurang 10 menit dan sentrifus (*Larutan persediaan*). Pipet 1 bagian volume *Larutan persediaan*, encerkan dengan 9 bagian volume *Larutan pengencer (Larutan uji)*. Simpan sisa *Larutan persediaan* untuk uji *Asam salisilat*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. *Kromatograf cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

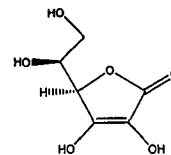
Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam asetilsalisilat, C₉H₈O₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM ASKORBAT Vitamin C Ascorbic Acid



L-Asam askorbat [50-81-7]
C₆H₈O₆

BM 176,13

Asam Askorbat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₆H₈O₆.

Pemerian Hablur atau serbuk; putih atau agak kuning, oleh pengaruh cahaya lambat laun menjadi berwarna gelap. Dalam keadaan kering, stabil di udara, dalam larutan cepat teroksidasi. Melebur pada suhu lebih kurang 190°.

Kelarutan mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembandingan *Asam Askorbat BPFi*. Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

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

B. Larutan zat (1 dalam 50) mereduksi tembaga(II) tartrat alkali *LP* secara perlahan-lahan pada suhu ruang, tetapi lebih cepat bila dipanaskan.

Rotasi jenis <1081> Antara +20,5° dan +21,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air bebas karbon dioksida *P* dengan kadar 1 g per 10 ml dan diukur segera setelah larutan disiapkan.

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

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g dalam 25 ml air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam campuran 100 ml air dan 25 ml asam sulfat 2 *N*, tambahkan 3 ml Indikator kanji *LP*. Titrasi segera dengan iodium 0,1 *N LV*.

Tiap ml iodium 0,1 *N*
setara dengan 8,806 mg C₆H₈O₆

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

INJEKSI ASAM ASKORBAT

Injeksi Vitamin C

Ascorbic Acid Injection

Injeksi Asam Askorbat adalah larutan steril Asam Askorbat dalam Air untuk Injeksi, yang dibuat dengan penambahan natrium hidroksida, natrium karbonat atau natrium bikarbonat; mengandung asam askorbat, $C_6H_8O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Asam Askorbat BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI;* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Pada sejumlah volume injeksi setara dengan 40 mg asam askorbat, tambahkan 4 ml asam klorida 0,1 N kemudian 4 tetes biru metilen LP, hangatkan hingga suhu 40°: warna biru tua berubah menjadi lebih muda atau hilang dalam waktu 3 menit.

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

C. Memenuhi uji Natrium cara A dan B seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,2 unit Endotoksin FI per mg asam askorbat.

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

Oksalat Encerkan dengan air sejumlah volume injeksi setara dengan 50 mg asam askorbat hingga 5 ml. Tambahkan 0,2 ml asam asetat P dan 0,5 ml kalsium klorida LP: tidak terjadi kekeruhan dalam waktu 1 menit.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

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

Fase gerak Larutkan 15,6 g natrium fosfat dibasa P dan 12,2 g kalium fosfat monobasa P dalam 2000 ml air, atur pH hingga $2,5 \pm 0,05$ dengan penambahan asam fosfat P. Lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asam Askorbat BPFI, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. [Catatan Simpan dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya hingga saat digunakan. Larutan stabil selama 24 jam. Suntikkan

dalam waktu 3 jam setelah diambil dari lemari pendingin.]

Larutan uji Jika perlu encerkan sejumlah volume injeksi secara bertahap dan kuantitatif dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. [Catatan Simpan dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya hingga saat digunakan. Larutan stabil selama 24 jam. Suntikkan dalam waktu 3 jam setelah diambil dari lemari pendingin.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom 150 mm x 6 mm, berisi bahan pengisi L39. Laju alir lebih kurang 0,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 4 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam askorbat, $C_6H_8O_6$, per ml zat uji dengan rumus:

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

C adalah kadar Asam Askorbat BPFI dalam mg per ml Larutan baku; D adalah faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

TABLET ASAM ASKORBAT

Tablet Vitamin C

Ascorbic Acid Tablet

Tablet Asam Askorbat mengandung Asam Askorbat, $C_6H_8O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Asam Askorbat BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk tablet dengan etanol encer P secukupnya hingga kadar asam askorbat lebih kurang 2% dari kadar yang tertera pada etiket, saring dan lakukan pengujian sebagai berikut:

A. Filtrat memenuhi Identifikasi B seperti tertera pada Asam Askorbat.

B. Pada 2 ml filtrat, tambahkan 4 tetes *biru metilen LP*, hangatkan hingga suhu 40°: warna biru tua menjadi lebih muda atau hilang dalam waktu 3 menit.

C. Pada 1 ml filtrat tambahkan 15 ml larutan *asam triklorasetat P* (1 dalam 20), tambahkan lebih kurang 200 mg *arang aktif P*, kocok kuat-kuat selama 1 menit. Saring melalui kertas saring lipat, jika perlu kembalikan filtrat ke dalam penyaring sampai jernih. Pada 5 ml filtrat tambahkan 1 tetes *pirol P*, goyang hati-hati hingga larut, kemudian panaskan di dalam tangas air pada suhu 50°: terjadi warna biru.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel.*

Media disolusi : 900 ml air.

Alat Tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_8O_6$ yang terlarut, menggunakan *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar*, lakukan segera tanpa penundaan. Jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_6H_8O_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 20 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 250 ml *asam metafosfat asetat LP*, sumbat labu, kocok secara mekanik selama 30 menit hingga tablet hancur sempurna. Encerkan dengan air sampai tanda. Pindahkan sebagian larutan ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih. Jika perlu encerkan beningan secara kuantitatif beningan dengan air, hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 500 µg per ml.

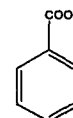
Prosedur Pipet 4 ml larutan setara dengan lebih kurang 2 mg asam askorbat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml, tambahkan 5 ml *asam metafosfat asetat LP*, titrasi dengan *diklorofenol indofenol LV*, hingga terjadi warna merah muda selama paling sedikit 5 detik. Lakukan penetapan blangko menggunakan campuran 5,5 ml *asam metafosfat asetat LP* dan 15 ml air. Hitung jumlah mg asam askorbat, $C_6H_8O_6$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$(V_U - V_B) \left(\frac{1000}{V_n} \right) E$$

V_U dan V_B masing-masing adalah volume dalam ml *diklorofenol indofenol LV* pada titrasi *Larutan uji* dan penetapan blangko; E adalah kesetaraan tiap ml *diklorofenol indofenol LV* dengan asam askorbat yang diperoleh pada pembakuan *diklorofenol indofenol LV*; V adalah volume *Larutan uji* yang digunakan pada titrasi; n adalah jumlah tablet asam askorbat yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji*.

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

ASAM BENZOAT Benzoate Acid



Asam benzoate [65-85-0]

$C_7H_6O_2$

BM 122,12

Asam Benzoat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_7H_6O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur bentuk jarum atau sisik; putih; sedikit berbau, biasanya bau benzaldehida atau benzoin. Agak mudah menguap pada suhu hangat. Mudah menguap dalam uap air.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Benzoat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 121° dan 123°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,7%; lakukan penetapan menggunakan pelarut campuran *metanol P-piridin P* (1:2).

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

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 25 ml *aseton P* tambahkan 2 ml air dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*: warna yang terjadi tidak lebih gelap dari warna yang dihasilkan oleh pembanding yang dibuat dari 25 ml *aseton P*, 2,0 ml *Larutan baku timbal* dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*.

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

Zat mudah teroksidasi Tambahkan 1,5 ml *asam sulfat P* pada 100 ml air, panaskan sampai mendidih, tambahkan *kalium permanganat 0,1 N* tetes demi tetes sampai warna merah muda tidak hilang selama 30 detik. Larutkan 1,00 g asam benzoat dalam larutan panas dan titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV* hingga warna merah muda tidak hilang selama 15 detik:

digunakan tidak lebih dari 0,50 ml kalium permanganat 0,10 N.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 25 ml etanol encer P yang telah dinetralkan dengan natrium hidroksida 0,1 N. Tambahkan Fenolftalein LP, titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N LV sampai warna merah muda.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 12,21 mg $C_7H_6O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SALEP ASAM BENZOAT DAN SALISILAT Benzoic and Salicylic Acids Ointment

Salep Asam Benzoat dan Salisilat adalah Asam Benzoat, $C_7H_6O_2$, dan Asam Salisilat, $C_7H_6O_3$, dengan perbandingan lebih kurang 2 banding 1 dalam dasar salep yang sesuai. Mengandung Asam Benzoat, $C_7H_6O_2$, dan asam salisilat, $C_7H_6O_3$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_7H_6O_2$ dan $C_7H_6O_3$ dari jumlah tertera pada etiket.

Baku pembanding Asam Benzoat BPF1; lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Asam Salisilat BPF1; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Fase gerak Buat campuran kloroform P-aseton P-isopropil alkohol P-metanol P-amonium hidroksida P (30:30:15:15:10).

Pelarut Buat campuran kloroform P-metanol P (1:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah Asam Benzoat BPF1 dan Asam Salisilat BPF1 dalam Pelarut hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,4 dan 1,2 mg per ml.

Larutan uji Larutkan sejumlah salep setara dengan lebih kurang 60 mg asam benzoat dan 30 mg asam salisilat dalam 25 ml Pelarut.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi silika gel P 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya UV254 nm. Harga R_f dan fluoresensi dua bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku.

Isi minimum <816> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Pereaksi urea-besi(III) klorida Pada hari penggunaan, larutkan tanpa pemanasan, 18 g urea dalam campuran 2,5 ml larutan besi(III) klorida P (6 dalam 10) dan 12,5 ml asam klorida 0,05 N.

Kolom A Masukkan sedikit wol kaca di batas penyempitan tabung kromatografi 20 cm x 2,5 cm. Campur 1 g tanah silika untuk kromatografi P dengan 0,5 ml larutan asam fosfat P (3 dalam 10) sampai homogen. Masukkan campuran halus ke dalam tabung kromatografi, di atas wol kaca, tekan perlahan lahan. Dengan cara sama, campur 4 g tanah silika untuk kromatografi P dengan 3 ml Pereaksi urea-besi(III) klorida dan masukkan ke atas lapisan pertama. Tutup kolom dengan wol kaca.

Kolom B Masukkan sedikit wol kaca di atas batas penyempitan tabung kromatografi 20 cm x 2,5 cm. Campur 4 g tanah silika untuk kromatografi P dengan 2 ml larutan natrium bikarbonat P (1 dalam 12) sampai homogen. Masukkan campuran ke atas wol kaca. Tutup kolom dengan wol kaca.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 100 mg asam benzoat dan 50 mg asam salisilat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dalam lebih kurang 150 ml kloroform P dengan penghangatan di atas tangas uap. Dinginkan, encerkan dengan kloroform P sampai tanda.

Prosedur Pasang Kolom A di atas Kolom B, kemudian pipet 10 ml Larutan uji, masukkan ke dalam Kolom A dan biarkan zat melewati kolom. Cuci kolom dua kali, tiap kali dengan 40 ml kloroform P, biarkan bagian pertama surut sampai mencapai bagian atas setiap kolom sebelum ditambah bagian kedua. Buang eluat dan pisahkan kolom-kolom tersebut.

Kadar asam salisilat

Pelarut Buat campuran asam asetat glasial P dalam kloroform P (3 dalam 100).

Larutan uji 1 Eluasi Kolom A dengan 95 ml Pelarut kumpulkan eluat dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Pelarut sampai tanda.

Larutan baku asam salisilat Timbang saksama sejumlah Asam Salisilat BPF1, larutkan dalam Pelarut, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Pelarut hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan Larutan uji 1 dan Larutan baku asam salisilat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 311 nm terhadap blangko Pelarut. Hitung jumlah dalam mg asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

$$2,5C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Asam Salisilat BPF1 dalam µg per ml Larutan baku asam salisilat; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari Larutan uji 1 dan Larutan baku asam salisilat.

Kadar Asam benzoat

Larutan uji 2 Eluasi Kolom B dengan 95 ml Pelarut, kumpulkan eluat dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan Pelarut sampai tanda.

Larutan baku asam benzoat Timbang saksama sejumlah Asam Benzoat BPF1, larutkan dalam Pelarut,

encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji 2* dan *Larutan baku asam benzoat* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm terhadap blangko *Pelarut*. Hitung jumlah dalam mg asam benzoat, C₇H₆O₂, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

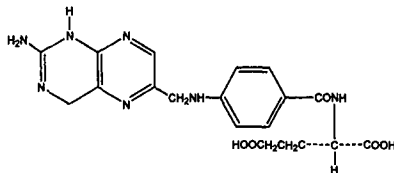
$$2,5C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Benzoat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku asam benzoat*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji 2* dan *Larutan baku asam benzoat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan hindarkan dari suhu lebih dari 30°.

Penandaan Etiket mencantumkan kadar asam benzoat dan asam salisilat dan dasar salep berupa larut air atau tidak larut air.

ASAM FOLAT Folic Acid



Asam N-[p-[(2-Amino-4-hidroksi-6-pteridinil)metil]amino]-benzoil]-L-glutamat [59-30-3]

C₁₉H₁₉N₇O₆

BM 441,40

Asam Folat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₉H₁₉N₇O₆, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur kuning, kuning kecokelatan atau jingga kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Segera larut dalam alkali hidroksida dan dalam alkali karbonat encer; larut dalam *asam klorida 3 N* panas dan dalam *asam sulfat 2 N* panas; larut dalam *asam klorida 3 N* panas dan *asam sulfat 2 N* panas menghasilkan larutan berwarna kuning pucat; sangat sukar larut dalam air; tidak larut dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter.

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

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 100.000) dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Asam Folat BPFI*. Perbandingan serapan pada maksimum 256 dan 365 nm adalah antara 2,80 dan 3,00.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,5%; aduk pelarut *metanol P* sebelum dan selama penambahan zat uji dan selama titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Kemurnian kromatografi Jumlah semua cemaran tidak lebih besar dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 tertera pada *Penetapan Kadar*.

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

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

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 *tetrabutyl amonium 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 BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. [Catatan Gunakan 1 ml *amonium hidroksida P 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 P* 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti 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, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, dalam zat dengan rumus:

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

C adalah kadar *Asam Folat BPF1* 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*.

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

TABLET ASAM FOLAT

Folic Acid Tablet

Tablet Asam Folat mengandung Asam Folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Folat BPF1*; tidak boleh dikeringkan; lakukan penetapan kadar air pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Asam Folat BPF1* (kalsium formiltetrahydrofolat); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Larutkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg asam folat dalam 100 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) dan saring. Atur pH hingga 3,0 dengan *asam klorida P*, dinginkan sampai 5°, saring dan cuci endapan dengan air dingin sampai air cucian terakhir tidak mengandung klorida. Kemudian cuci dengan *aseton P* dan keringkan pada suhu 80° selama 1 jam; spektrum serapan ultraviolet larutan zat yang telah dikeringkan (1 dalam 100.000)

dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Asam Folat BPF1*. Perbandingan serapan pada maksimum 256 dan 365 nm adalah antara 2,80 dan 3,00.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air.

Alat Tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{19}N_7O_6$ yang terlarut, menggunakan *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar*. Jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{19}H_{19}N_7O_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> memenuhi syarat.

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

Fase gerak Timbang saksama sejumlah 35,1 g *natrium perklorat P* dan 1,40 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 7,0 ml *kalium hidroksida 1 N* dan 40 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *kalium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Buat larutan dalam air yang mengandung 2 ml *amonium hidroksida P* dan 1 g *natrium perklorat P* tiap 100 ml.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung *Asam Folat BPF1* dan *Senyawa Sejenis A Asam Folat BPF1* (kalsium formiltetrahydrofolat) masing-masing lebih kurang 0,2 mg per ml dalam *Pelarut*. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil, sebelum digunakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Asam Folat BPF1* yang telah dikoreksi terhadap kadar air, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,20 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg asam folat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml larutkan dengan *Pelarut*, kocok kuat-kuat hingga asam folat larut, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Saring melalui penyaring kering, buang sejumlah filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *senyawa sejenis A asam folat* dan asam folat (kalsium

formiltetrahydrofolat) tidak kurang dari 3,6; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

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 asam folat, C₁₉H₁₉N₇O₆, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$CV \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Asam Folat BPFI*; dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume *Larutan uji* dalam ml, *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM FOSFAT Phosphate Acid

Asam fosfat [7664-38-2]
H₃PO₄

BM 98,00

Asam Fosfat mengandung tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 88,0% b/b H₃PO₄. [*Perhatian* *Hindari kontak langsung dapat merusak jaringan dengan cepat.*]

Pemerian Cairan kental seperti sirup; tidak berwarna; tidak berbau. Bobot jenis lebih kurang 1,71.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol.

Identifikasi Netralkan hati-hati dengan *natrium hidroksida 1 N* menggunakan indikator *Fenolftalein LP*; menunjukkan reaksi *Fosfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Nitrat Encerkan zat dengan 14 bagian volume air, campur 5 ml larutan dengan lebih kurang 0,1 ml *indigo karmin LP*, kemudian tambahkan 5 ml *asam sulfat P*; warna biru tidak hilang dalam waktu 1 menit.

Asam fosfit atau Asam hipofosfit Encerkan zat dengan 14 bagian volume air. Hangatkan hati-hati 5 ml larutan ini, tambahkan 2 ml *perak nitrat LP*; campuran tidak menjadi kecokelatan.

Sulfat <361> Encerkan zat dengan 90 bagian volume air dan tambahkan 1 ml *barium klorida LP*; tidak segera terbentuk endapan.

Arsen <321> Metode I Tidak lebih dari 3 bpj.

Alkali Fosfat Masukkan 1 ml ke dalam gelas ukur, tambahkan 6 ml *eter P* dan 2 ml *etanol P*; tidak terjadi kekeruhan.

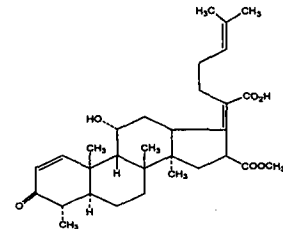
Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat dalam labu bersumbat kaca yang telah ditara, encerkan dengan air hingga lebih kurang 120 ml, tambahkan 0,5 ml *timolfalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* hingga terjadi warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 49,00 mg H₃PO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM FUSIDAT Fusidic Acid



Asam (17Z)-16β asetoksi-3α,11α-dihidroksifusida-17(20), 24-dien-21oat hemihidrat [6990-06-3]
C₃₁H₄₈O₆ · ½H₂O

BM 525,70

Asam Fusidat adalah zat antimikroba yang dihasilkan dari *Fusidium coccineum* (K. Tubaki), mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 100,5% C₃₁H₄₈O₆, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Sebuk hablur; putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam 5 bagian etanol, dalam 4 bagian kloroform dan dalam 60 bagian eter.

Baku pembanding *Asam Fusidat BPFI*; *Dietanolamin Fusidat BPFI*; *Asam 3-Ketofusidat BPFI*.

Identifikasi

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

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl larutan dalam *etanol P* yang mengandung (1) zat uji 0,20% dan (2) *Dietanolamin Fusidat BPFI* 0,24%; bercak utamayang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

Senyawa sejenis

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 2,0%.

Larutan baku I Timbang saksama sejumlah *Dietanolamin Fusidat BPF1*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 0,04%.

Larutan baku II Timbang saksama sejumlah *Asam 3-Ketofusidat BPF1*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 0,04%.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku I* dan *Larutan baku II* pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *kloroform P-asam asetat glasial P-sikloheksan P-metanol P (160:20:20:5)*. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, keringkan pada suhu 110° selama 10 menit. Semprot lempeng dengan larutan *asam sulfat P 10%* dalam *etanol P*; keringkan pada suhu 110° selama 10 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Bercak merah lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku I*. Bercak kuning dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama yang diperoleh dari *Larutan baku II*.

Air <1031> Metode I 1,4% hingga 2,0% b/b; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat.

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

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 10 ml *etanol P* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* menggunakan indikator *Fenolftalein LP*.

1 ml *natrium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 51,67 mg $C_{31}H_{48}O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

ASAM KLORIDA Hydrochloric Acid

Asam klorida [7647-01-0]
HCl

BM 36,46

Asam Klorida mengandung tidak kurang dari 36,5% b/b dan tidak lebih dari 38,0% b/b HCl.

Pemerian Cairan tidak berwarna; berasap; bau merangsang. Jika diencerkan dengan 2 bagian volume air, asap hilang. Bobot jenis lebih kurang 1,18.

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 80 bpj; lakukan penetapan menggunakan 20 ml, tambahkan 2 tetes *asam sulfat P*, uapkan hingga kering dan pijarkan sisa tidak lebih dari 2 mg.

Bromida atau iodida, Brom atau klor bebas, Sulfat dan Sulfit Encerkan dengan 2 bagian volume air untuk melakukan uji berikut :

Bromida atau iodida Pada 10 ml enceran, tambahkan 1 ml *kloroform P*, tambahkan dengan hati-hati, tetes demi tetes, *klor LP* yang telah diencerkan dengan air volume sama sambil digoyang kuat-kuat: lapisan *kloroform* tidak berwarna kuning, jingga atau ungu.

Brom atau klor bebas Pada 10 ml enceran tambahkan 1 ml *kaliun iodida LP*, goyang dengan kuat: lapisan *kloroform P* tidak berwarna ungu paling tidak selama 1 menit.

Sulfat Pada campuran 3 ml enceran dan 5 ml air, tambahkan 5 tetes *barium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan atau endapan dalam waktu 1 jam.

Sulfit Pada larutan yang telah digunakan untuk *uji Sulfat*, tambahkan 2 tetes *iodum 0,1 N*: tidak terbentuk kekeruhan atau hilangnya warna *iodum*.

Arsen <321>Metode I Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: pada 2,5 ml (3 g) zat, tambahkan 2,5 ml *asam klorida P*, encerkan dengan air hingga 55 ml; larutan memenuhi *Uji batas arsen* tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N* seperti tertera pada *Prosedur*.

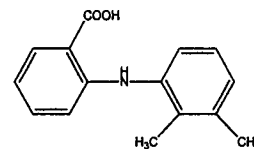
Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Uapkan 3,4 ml (4 g) zat di atas tangas uap hingga kering, tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N*, kemudian encerkan dengan air hingga 25 ml.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 3 ml zat, di dalam labu bersumbat kaca berisi lebih kurang 20 ml air, yang telah ditara. Encerkan dengan lebih kurang 25 ml air, titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP*.

Tiap ml *natrium hidroksida 1 N*
setara dengan 36,46 mg HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM MEFENAMAT Mefenamic Acid



Asam N-2,3-xililantrannilat [61-68-7]
 $C_{15}H_{15}NO_2$

BM 241,29

Asam Mefenamat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{15}NO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; melebur pada suhu lebih kurang 230° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam larutan alkali hidroksida; agak sukar larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Asam Mefenamat BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Mefenamat BPFi*.

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

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

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

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Mefenamat BPFi*, 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:

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

C_S adalah kadar *Asam Mefenamat BPFi* 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*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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-tetrahidrofur P* (23:20:7), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Mefenamat BPFi*, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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:

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

C adalah kadar *Asam Mefenamat 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.

KAPSUL ASAM MEFENAMAT
Mefenamic Acid Capsule

Kapsul Asam Mefenamat mengandung Asam Mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Mefenamat BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

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

Masukkan isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg asam mefenamat ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml campuran *kloroform P-metanol P* (3:1), kocok kuat-kuat. Encerkan dengan campuran yang sama sampai tanda, kocok dan saring. *Fase gerak* campuran *kloroform P-etilasetat P-asam asetat glasial P* (75:25:1) dan dengan teknik penampak bercak nomor 17 seperti tertera pada *Cemaran Umum* <481>.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Disolusi <1231>

Dapar tris 0,05 M Larutkan 60,5 g *tris-(hidroksimetil) aminometana P* 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 I: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{15}NO_2$ yang terlarut, menggunakan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{15}NO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Asam Mefenamat*.

Larutan uji Keluarkan isi tidak kurang dari 20 kapsul, timbang dan tentukan bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul yang telah dicampur, setara dengan lebih kurang 100 mg asam mefenamat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 10,0 ml *tetrahidrofurana P* dan sonikasi lebih kurang 5 menit dengan sekali-sekali diaduk. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Asam Mefenamat*. Hitung jumlah dalam mg asam mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Asam Mefenamat 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.

TABLET ASAM MEFENAMAT Mefenamic Acid Tablet

Tablet Asam Mefenamat mengandung Asam Mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Mefenamat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Ekstraksi sejumlah serbuk tablet yang mengandung 0,25 g asam mefenamat, dua kali, tiap kali dengan 30 ml *eter P*. Cuci kumpulan ekstrak dengan air, uapkan hingga kering di atas tangas air dan keringkan residu pada 105° . Larutkan dalam sejumlah minimum *etanol mutlak P* dan uapkan hingga kering di atas tangas air. Spektrum serapan inframerah, sesuai dengan spektrum serapan *Asam Mefenamat BPFI*.

Waktu hancur <1251> 30 menit.

2,3-Dimetilanilin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan 1 Kocok sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 0,25 g asam mefenamat dengan 10 ml campuran *diklorometana P-metanol P* (3:1) selama 10 menit. Sentrifus dan gunakan beningan.

Larutan 2 Buat larutan 2,3-dimetilanilin dalam campuran *diklorometana P-metanol P* (3:1) dengan kadar 2,5 bpj.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 40 μ l *Larutan 1* dan *Larutan 2* pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak campuran *amonia 18 M-1,4-dioksan P-toluen P* (1:25:90) dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat, lakukan penampak bercak dengan *Metode I*. Bercak sesuai dengan 2,3-dimetilanilin dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari pada bercak yang diperoleh dari *Larutan 2* (100 bpj).

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

Larutan 1 Gunakan beningan yang diperoleh dari uji 2,3-dimetilanilin.

Larutan 2 Encerkan 1 bagian Larutan 1 menjadi 500 bagian dengan campuran diklorometan P-metanol P (3:1).

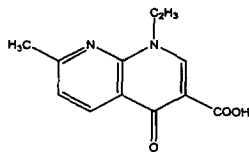
Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl Larutan 1 dan Larutan 2 pada lempeng kromatografi silika gel GF 254. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak campuran asam asetat glasial P-1,4-dioksan P-toluen P (1:25:90) dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan keringkan di udara. Paparkan dengan uap iodium selama 5 menit dan amati di bawah sinar ultraviolet (254 nm). Bercak sekunder dalam kromatogram yang diperoleh dari Larutan (1) tidak lebih intensif daripada bercak yang diperoleh dari Larutan (2) (0,2%). Abaikan bercak dengan nilai Rf 0,04 atau kurang.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 0,5 g asam mefenamat, larutkan dalam lebih kurang 80 ml etanol mutlak P hangat yang telah dinetralkan terhadap larutan merah fenol P, lakukan pemanasan atau sonikasi untuk membantu pelarutan. Dinginkan, tambahkan etanol mutlak P yang telah dinetralkan secukupnya hingga 100 ml, campur dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 M menggunakan larutan merah fenol P sebagai indikator.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 M setara dengan 24,13 mg C₁₅H₁₅NO₂.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM NALIDIKSAT Nalidixic Acid



Asam 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-okso-1,8-naftiridina-3-karboksilat [389-08-2]
C₁₂H₁₂N₂O₃ BM 232,24

Asam Nalidiksate mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₁₂H₁₂N₂O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai kuning sangat pucat; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam kloroform, dalam diklorometan, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam karbonat; sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam metanol dan dalam toluen; sangat sukar larut dalam eter dan dalam air.

Baku pembandingan Asam Nalidiksate BPF; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

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 Asam Nalidiksate BPF.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam natrium hidroksida 0,01 N (1 dalam 200.000) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada Asam Nalidiksate BPF; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum 258 nm tidak boleh berbeda lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 225° dan 231°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

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

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

Kemurnian kromatografi

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asam Nalidiksate BPF, larutkan dalam kloroform P hingga kadar 1,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran Larutan baku dalam kloroform P hingga kadar 0,1; 0,04 dan 0,02 mg per ml setara dengan 0,5; 0,2 dan 0,1% cemarannya uji.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam kloroform P hingga kadar 20 mg per ml.

Prosedur Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Enceran larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi silika gel. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak etanol P-kloroform P-amonia LP (70:20:10) hingga fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dengan aliran udara hangat. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan setiap bercak lain selain bercak utama Larutan uji dengan bercak utama Enceran larutan baku: tidak satupun bercak lain lebih intensif dari bercak utama yang diperoleh dari Enceran larutan baku 0,1 µg per ml setara dengan cemarannya 0,5% dan jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama dari Larutan uji tidak lebih dari 1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 30 ml dimetilformamida P yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap timolfalein LP. Titrasi dengan litium metoksida 0,1 N LV

menggunakan pengaduk magnetik dan hindari penyerapan karbon dioksida dari udara.

Tiap ml litium metoksida 0,1 N setara dengan 23,22 mg $C_{12}H_{12}N_2O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ASAM NALIDIKSAT Nalidixic Acid Tablet

Tablet Asam Nalidiksate mengandung Asam Nalidiksate, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Asam Nalidiksate BPFi; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar* pH 8,60; yang dibuat sebagai berikut: campur 2,3 bagian volume *natrium hidroksida* 0,2 N; 2,5 bagian volume *kalium fosfat monobasa* 0,2 N dan 2,0 bagian volume *metanol P*. Jika perlu atur pH dengan penambahan *natrium hidroksida* 1 N hingga 8,60±0,05.

Alat tipe 2: 60 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{12}N_2O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *natrium hidroksida* 0,01 N dan serapan larutan baku *Asam Nalidiksate BPFi* dalam *natrium hidroksida* 0,01 N pada panjang gelombang serapan maksimum 258 nm menggunakan blangko campuran *Media disolusi* dan *natrium hidroksida* 0,01 N dalam perbandingan yang sama seperti larutan uji.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{12}H_{12}N_2O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat larutan 784 mg *Kalium fosfat dibasa P* dalam 325 ml air, tambahkan larutan 2,62 g heksadesiltrimetilamonium bromida dalam 350 ml *metanol P*. Tambahkan 325 ml *metanol P*, saring dan awaudarakan. Larutan mempunyai pH lebih kurang 10. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *Asam sulfanilat P* dalam *Fase gerak* mengandung lebih kurang 0,8 mg per ml.

Larutan baku Buat larutan *Asam Nalidiksate BPFi* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,18 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini dan 1,0 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 150 mg asam nalidiksate, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan lebih kurang 400 ml *metanol P*, sonikasi selama 30 menit. Kocok secara mekanik selama 30 menit, sonikasi kembali selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan saring. Pipet 3 ml filtrat jernih dan 1,0 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam sulfanilat lebih kurang 0,7 dan asam nalidiksate 1,0; resolusi, *R*, antara puncak asam sulfanilat dan asam nalidiksate tidak kurang dari 1, 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 asam nalidiksate, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{12.500}{3} \right) \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Asam Nalidiksate BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_u* dan *R_s* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam nalidiksate dan asam sulfanilat *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM NITRAT Nitrate Acid

Asam nitrat [7697-37-2]
HNO₃

BM 63,01

Asam Nitrat mengandung tidak kurang dari 69,0% dan tidak lebih dari 71,0% b/b HNO₃.

[Perhatian Hindari kontak langsung, dapat merusak jaringan dengan cepat.]

Pemerian Cairan berasap; sangat korosif; bau khas, sangat merangsang. Mendidih pada suhu lebih kurang 120°; bobot jenis lebih kurang 1,41. Merusak jaringan hewan menjadi kuning.

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5 mg (5 bpj); lakukan penetapan menggunakan 70 ml (100 g) zat dalam krus yang telah ditara, tambahkan 2 tetes *asam sulfat P*, uapkan hingga kering. Pijarkan selama 15 menit.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,5 bpj; lakukan penetapan menggunakan 35 ml larutan (50 g) zat dan bandingkan kekeruhan dengan 35 µl *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada lebih kurang 28 ml, tambahkan 10 mg *natrium karbonat P*. Uapkan hingga kering, larutkan dalam campuran 4 ml air dan 1 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 20) dan saring jika perlu. Cuci dua kali, tiap kali dengan 2 ml air, encerkan dengan air hingga 10 ml, tambahkan 1 ml *barium klorida LP*. Amati 10 menit setelah penambahan larutan barium klorida dan bandingkan kekeruhan dengan 40 µl *asam sulfat 0,020 N*.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: masukkan 210 ml (300 g) zat ke dalam gelas piala 1000 ml, tambahkan 5 ml *asam sulfat P*, uapkan hingga terbentuk asap tebal belerang trioksida. Dinginkan hati-hati, tambahkan 500 ml air, uapkan kembali hingga terbentuk asap tebal sulfur trioksida. Jika perlu ulangi pengenceran dan penguapan untuk menghilangkan semua asam nitrat. Encerkan hati-hati dengan air hingga 35 ml.

Besi <331> Tidak lebih dari 0,2 bpj; lakukan penetapan menggunakan 35 ml (50 g) zat dan encerkan dengan air hingga 47 ml.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 0,2 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 70 ml (100 g) zat dalam gelas piala 250 ml, tambahkan lebih kurang 10 mg *natrium karbonat P*, uapkan di atas tangas uap hingga kering, tambahkan 25 ml air.

Kejernihan larutan Kocok di dalam wadah asli, pipet 10 ml ke dalam tabung reaksi berukuran 150 mm x 20 mm. Bandingkan dengan air dalam tabung reaksi lain berukuran sama; cairan sama jernih dan bebas dari bahan tersuspensi dan jika dilihat melalui cahaya transmisi, tidak menunjukkan perbedaan warna.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 ml zat dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang telah

ditara, tambahkan 25 ml air. Titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP*.

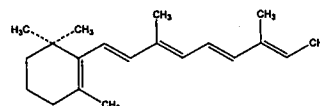
Tiap ml *natrium hidroksida 1 N*
setara dengan 63,01 mg HNO_3

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM RETINOAT

Tretinoin

Retinoic Acid



Semua *trans*-asam retinoat [302-79-4]

$C_{20}H_{28}O_2$

BM 300,44

Asam Retinoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{20}H_{28}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; kuning sampai jingga muda.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembandingan *Isotretinoin BPF1*; simpan ampul pada suhu di bawah 0°, biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah ampul dibuka. *Asam Retinoat BPF1*; simpan ampul pada suhu di bawah 0°, biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah ampul dibuka.

[Catatan Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini.]

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet dari larutan (1 dalam 250.000) dalam *isopropil alkohol P* yang diasamkan, yang dibuat dengan mengencerkan 1 ml *asam klorida 0,01 N* dengan *isopropil alkohol P* hingga 1000 ml menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Asam Retinoat BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 352 nm berbeda tidak lebih dan 3,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu ruang selama 16 jam.

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

Batas isotretinoin Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *isooktana P-isopropil alkohol P-asam asetat glasial P* (99,65:0,25:0,1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem I Timbang saksama sejumlah *Asam Retinoat BPFi*, larutkan dalam sedikit *metilen klorida P*, tambahkan sejumlah *isooktana P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan baku I Timbang saksama sejumlah *Isotretinoin BPFi*, larutkan dengan sedikit *metilen klorida P*, tambahkan *isooktana P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem II Pipet 5 ml *Larutan baku I* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Larutan kesesuaian sistem I* sampai tanda.

Larutan baku II Pipet 5 ml *Larutan baku I* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *isooktana P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam sedikit *metilen klorida P*, tambahkan *isooktana P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 352 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L3. Laju aliran lebih kurang 1 ml per menit. Suntikkan pada kromatograf lebih kurang 20 µl *Larutan kesesuaian sistem II*, ukur respons puncak. Waktu retensi relatif isotretinoin dan asam retinoat masing-masing lebih kurang 0,84 dan 1,00. Simpangan baku relatif dari respons puncak isotretinoin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan resolusi, R, isotretinoin dan asam retinoat tidak kurang dari 2,0.

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

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Isotretinoin BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku II*; W adalah bobot zat uji yang digunakan dalam mg; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak isotretinoin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 240 mg zat, larutkan dalam 50 ml *dimetilformamida P*, tambahkan 3 tetes larutan *biru timol P* dalam *dimetilformamida P* (1 dalam 100), titrasi dengan

natrium metoksida 0,1 N LV hingga warna kehijauan. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium metoksida 0,1 N* setara dengan 30,04 mg $C_{20}H_{28}O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, lebih baik di dalam gas inert, terlindung cahaya.

GEL ASAM RETINOAT Tretinoin Gel Retinoic Acid Gel

Gel Asam Retinoat mengandung Asam Retinoat, $C_{20}H_{28}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Retinoat BPFi*; simpan ampul pada suhu di bawah 0°, biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah ampul dibuka. [Catatan *Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini.*]

Identifikasi Spektrum serapan yang diperoleh antara panjang gelombang 300 dan 450 nm dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Asam Retinoat BPFi*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar [Catatan *Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini.*]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Retinoat BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 3,75 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 375 µg tretinoin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 70 ml *kloroform P*, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 365 nm dalam sel 1-cm, menggunakan *kloroform P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam µg, asam retinoat, $C_{20}H_{28}O_2$, dalam gel yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Asam Retinoat BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

KRIM ASAM RETINOAT

Tretinoin Cream

Retinoic Acid Cream

Krim Asam Retinoat mengandung Asam Retinoat, $C_{20}H_{28}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Retinoat BPFi*; simpan ampul pada suhu di bawah 0° , biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah ampul dibuka. [Catatan *Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini.*]

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

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar [Catatan *Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini. Gunakan penstabil tetrahidrofuram dalam penyiapan Larutan baku dan Larutan uji.*] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam fosfat encer Encerkan 10 ml *asam fosfat P* dengan air hingga 100 ml.

Dapar fosfat Larutkan 1,38 mg *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *Asam fosfat encer*. Saring dan awadaurakan.

Pengencer Campuran air-*Asam fosfat encer* (9:1).

Fase gerak [Catatan *Dapar fosfat dan tetrahidrofuram disaring dan diawadaurakan secara terpisah sebelum dicampur.*] Buat campuran *Dapar fosfat-tetrahidrofuram P* (58:42). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Retinoat BPFi*, larutkan dalam *tetrahidrofuram P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan campuran *tetrahidrofuram P-Pengencer* (3:2) hingga kadar lebih kurang 4 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 1,0 mg asam retinoat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 20,0 ml *tetrahidrofuram P*. Kocok labu, jika perlu encerkan dengan *tetrahidrofuram P* sampai tanda, saring. Masukkan 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan campuran *tetrahidrofuram P-Pengencer* (3:2) sampai tanda, campur dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 365 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam retinoat, $C_{20}H_{28}O_2$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

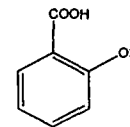
$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Retinoat BPFi* dalam μ g per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

ASAM SALISILAT

Salicylic Acid



Asam salisilat [69-72-7]

$C_7H_6O_3$

BM 138,12

Asam Salisilat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_7H_6O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

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

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

Identifikasi Menunjukkan reaksi salisilat seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

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

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

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: panaskan 1,5 g zat dalam 75 ml air hingga larut, dinginkan, tambahkan air sampai volume semula dan saring: 25 ml nitrat tidak lebih keruh dari larutan blangko yang ditambahkan 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 12,0 g zat dalam 37 ml *aseton P*, tambahkan 3 ml air. Lakukan titrasi secara potensiometrik dengan *timbangan perklorat 0,02 M* yang dibuat dengan melarutkan 9,20 g *timbangan perklorat P* dalam air hingga 1000 ml. Gunakan pH meter dengan reproduksibilitas minimum $\pm 0,1$ mV seperti tertera pada *Penetapan pH <1071>* yang dilengkapi dengan elektrode timbal dan elektrode kaca pembanding perak-perak klorida yang berisi larutan *tetraetilamonium perklorat P* dalam *asam asetat glasial P* (1 dalam 44): digunakan tidak lebih dari 1,25 ml *timbangan perklorat 0,020 M*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 25 ml *aseton P*, tambahkan 2 ml air dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*: warna yang terjadi tidak lebih gelap dari larutan pembanding yang dibuat dari 25 ml *aseton P* ditambah 2 ml *Larutan baku timbal* dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*.

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

Kemurnian kromatografi

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPF1*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 2,5 mg per ml.

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

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

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

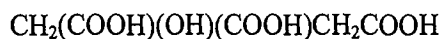
larutan baku: tidak ada satupun bercak lain yang lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku* dengan kadar 0,375 mg per ml dan jumlah intensitas semua bercak lain *Larutan uji* tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 25 ml *etanol encer P* yang sudah dinetralkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N*, tambahkan *fenoftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM SITRAT Citric Acid



Asam sitrat [77-92-9]

$C_6H_8O_7$

BM 192,13

$C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ [5949-29-1]

BM 210,13

Asam Sitrat berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus; putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa sangat asam. Bentuk hidrat mekar dalam udara kering.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Air <1031> Metode I Bentuk anhidrat tidak lebih dari 0,5% dan bentuk hidrat tidak lebih dari 8,8%.

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

Oksalat Netralkan 10 ml larutan zat (1 dalam 10) dengan *amonium hidroksida 6 N*, tambahkan 5 tetes *asam klorida 3 N*, dinginkan dan tambahkan 2 ml *kalsium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Sulfat Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 10) tambahkan 1 ml *barium klorida LP* yang telah ditambahkan 1 tetes *asam klorida P*: tidak terbentuk kekeruhan.

Arsen <321> Metode I tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj.

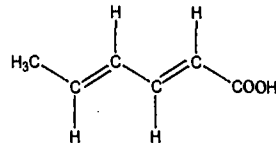
Zat mudah terarangkan Masukkan 1,0 g zat ke dalam tabung reaksi dengan ukuran 175 mm x 22 mm yang telah dibilas dengan 10 ml *asam sulfat LP* dan tiriskan selama 10 menit. Tambahkan 10 ml *asam sulfat LP*, goyang sampai larut sempurna dan celupkan dalam tangas air pada suhu $90 \pm 1^\circ$ selama $60 \pm 0,5$ menit, jaga permukaan asam di bawah permukaan air selama pemanasan. Dinginkan tabung reaksi dengan air mengalir dan pindahkan larutan asam ke dalam tabung pembanding warna: warna asam tidak lebih tua dari volume sama *Larutan padanan K* seperti tertera pada *Warna dan Akromitas <1291>* dalam tabung padanan, tabung diamati vertikal dengan latar belakang putih.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 3 g zat di dalam labu yang telah ditara. Larutkan dalam 40 ml air, tambahkan indikator *Fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 64,04 mg C₆H₈O₇

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM SORBAT
Sorbic Acid



Asam sorbat [110-44-1]
C₆H₈O₂

BM 112,13

Asam Sorbat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, Asam Sorbat, C₆H₈O₂, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; mengalir bebas; bau khas.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam eter.

Identifikasi

A. Pada larutan 200 mg zat dalam 2 ml *etanol P*, tambahkan beberapa tetes *air brom LP*: warna hilang.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *isopropanolol P* (1 dalam 400.000) menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 254 ± 2 nm.

Jarak lebur <1021> Antara 132° dan 135° .

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 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam campuran 50 ml *metanol P* dan 25 ml air, yang sebelumnya telah dinetralkan dengan *natrium hidroksida 0,02 N*. Tambahkan *Fenolftalein LP* sampai terjadi warna merah muda yang stabil selama tidak kurang dari 30 detik.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 11,21 mg C₆H₈O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan hindarkan dari panas berlebih.

ASAM SULFAT
Sulfuric Acid

Asam sulfat [7664-93-9]
H₂SO₄

BM 98,07

Asam Sulfat mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 98,0% b/b H₂SO₄.

[Perhatian Bila asam sulfat akan dicampur dengan cairan lain, selalu tambahkan asam kedalam cairan pengencer dan lakukan dengan sangat hati-hati].

Pemerian Cairan jernih seperti minyak; tidak berwarna; bau sangat tajam dan korosif, Bobot jenis lebih kurang 1,84.

Kelarutan Bercampur dengan air dan dengan etanol, dengan menimbulkan panas.

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,005%; Lakukan penetapan dengan menguapkan 22 ml (40 g) zat hingga kering dan pijarkan: residu tidak lebih dari 2 mg.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,005%; lakukan penetapan menggunakan 1,1 ml (2,0 g) zat; encerkan dalam air dan bandingkan kekeruhan dengan 0,15 ml *asam klorida 0,020 N*.

Arsen <321> Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Pada 3 ml *asam nitrat P* dan 20 ml air, tambahkan 1,6 ml (3,0 g) zat, uapkan sampai terjadi asap tebal belerang trioksida. Dinginkan, cuci larutan hati-hati dengan 50 ml air ke dalam labu generator arsen. Larutan memenuhi *Uji batas arsen* tanpa penambahan 20 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 5) seperti tertera pada *Prosedur*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pada lebih kurang 10 mg *natrium karbonat P*

yang dilarutkan dalam 10 ml air, tambahkan 2,2 ml (4,0g) zat. Panaskan hingga hampir kering, tambahkan 1 ml *asam asetat 1 N* pada residu dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

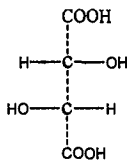
Zat pereduksi Encerkan hati-hati 4,4 ml (8,0 g) zat dengan lebih kurang 50 ml air es, jaga larutan tetap dingin selama penambahan. Tambahkan 0,10 ml *kalium permanganan 0,10 N*: larutan tetap berwarna merah muda selama 5 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama labu bersumbat kaca yang berisi 20 ml air, masukkan lebih kurang 1 ml zat uji, timbang lagi untuk mendapatkan bobot zat uji. Encerkan dengan lebih kurang 25 ml air, dinginkan dan tambahkan *jingga metil LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 49,04 mg H₂SO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM TARTRAT Tartaric Acid



Asam tartrat [526-83-0]

L-(+)- Asam tartrat [87-69-4]

C₄H₆O₆

BM 150,09

Asam Tartrat yang dikeringkan di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam, mengandung tidak kurang dari 99,7% dan tidak lebih dari 100,5%, C₄H₆O₆.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau bening atau serbuk hablur halus sampai granul, warna putih; tidak berbau; rasa asam dan stabil di udara.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi *Tartrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

B. Jika dipijarkan, perlahan-lahan terurai, bau seperti gula terbakar (perbedaan dari *Asam Sitrat*).

Rotasi jenis <1081> Antara +12,0° dan +13,0°; dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 2 g zat per 10 ml.

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

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

Oksalat Netralkan 10 ml larutan zat (1 dalam 10) dengan *amonium hidroksida 6 N* dan tambahkan 10 ml *kalsium sulfat LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Sulfat <361> Pada 10 ml larutan zat (1 dalam 100) tambahkan 3 tetes *asam klorida P* dan 1 ml *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

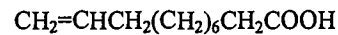
Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat yang sebelumnya telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer. Larutkan dalam 40 ml air, tambahkan *Fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 75,04 mg C₄H₆O₆

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM UNDESILENAT Undecylenic Acid



Asam 10-undesenoat [112-38-9]

C₁₁H₂₀O₂

BM 184,28

Asam Undesilenat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₁H₂₀O₂.

Pemerian Cairan jernih; tidak berwarna sampai kuning pucat; bau khas.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol, kloroform, eter, benzen, minyak lemak dan minyak atsiri.

Identifikasi

A. Pada 1 ml tambahkan *Kalium permanganat LP* tetes demi tetes: warna kalium permanganat hilang.

B. Panaskan 3 ml zat uji dengan 3 ml *anilin P* yang baru disuling, dalam tabung reaksi panjang selama 10 menit, atur pemanasan hingga cincin kondensasi yang terbentuk tetap di bawah mulut tabung. Dinginkan, tambahkan 10 ml *etanol P* dan 10 ml *eter P*, pindahkan ke dalam corong pisah. Cuci lapisan eter empat kali, tiap kali dengan 20 ml air, buang cairan cucian. Panaskan di atas tangas uap hingga bau eter tak tercium lagi, kemudian tambahkan beberapa mg *arang aktif P*, campur dan saring. Uapkan filtrat hingga hampir kering dan

hablurkan kembali residu dengan etanol P 70%, hablur anilida yang diperoleh melebur pada suhu antara 66° dan 67,5°.

Suhu beku <1101> Tidak lebih dari 21°.

Bobot jenis <981> Antara 0,910 dan 0,913.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

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

Indeks bias <100> Antara 1,447 dan 1,448.

Bilangan iodum Antara 131 dan 138; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

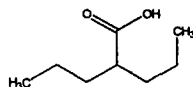
Asam larut dalam air Kocok 5 ml zat dengan 5 ml air dan saring lapisan air melalui kertas saring basah. Tambahkan 1 tetes *jingga metil LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV*; diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml *natrium hidroksida 0,01 N LV* untuk menyesuaikan warna dengan larutan 1 tetes *jingga metil LP* dalam 5 ml air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam 50 ml *etanol P*, tambahkan 3 tetes *Fenoltalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga terbentuk warna merah muda pertama yang bertahan selama tidak kurang dari 30 detik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 18,43 mg $C_{11}H_{20}O_2$

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

ASAM VALPROAT Valproic Acid



Asam propilvalerat [99-66-1]
 $C_8H_{16}O_2$

BM 144,21

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

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

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam *natrium hidroksida 1 N*, dalam metanol, dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform, dalam benzen, dalam

eter dan dalam n-heptan; sukar larut dalam *asam klorida 0,1 N*.

Baku pembanding *Asam Valproat BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Asam Benzoat BPF1*; keringkan di atas silika gel selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang disebarkan sebagai film tipis di antara lempeng natrium klorida, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Valproat BPF1*.

B Masukkan ke dalam tabung reaksi 0,5 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 50) dan 0,5 ml larutan *kalium iodat P* (1 dalam 25); dan campur. Tambahkan 2 tetes zat dan campur: terjadi warna kuning.

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

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bjp.

Kemurnian kromatografi

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi 10% fase diam G34 pada partikel penyangga SIA 80 - 100 mesh. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut turut pada lebih kurang 140°, 225°, 235°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 50 ml per menit. Lakukan penyuntikan ulang dua kali (lebih kurang 1 µl) *Asam Valproat BPF1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: respons puncak dan waktu retensi asam valproat pada kromatogram berturut-turut tidak boleh berbeda lebih dari 1% dan 3%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 1 µl) zat ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak: perbandingan respon puncak asam valproat terhadap jumlah semua respons puncak tidak kurang dari 0,98.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar

Larutan pentiter tetrabutilamonium hidroksida Encerkan 1 bagian volume larutan *tetrabutilamonium hidroksida 1 M* dalam *metanol P* dengan 9 bagian volume *klorobenzen P*, aliri larutan dengan *nitrogen P* bebas karbon dioksida selama 10 menit dan kocok. Simpan dalam wadah terlindung dari karbon dioksida,

kelembaban dan tidak boleh digunakan setelah 60 hari. Tetapkan molaritas larutan pentiter pada hari penggunaan dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama 125 mg *Asam Benzoat BPF1*, larutkan dalam 100 ml *aseton P*. Titrasi dengan *Larutan pentiter tetrabutylamonium hidroksida*, hindari terjadinya penyerapan karbon dioksida dari atmosfer, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel yang berisi *tetrabutylamonium klorida 1,0 M* seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Hitung molaritas larutan pentiter dengan rumus:

$$\frac{W}{122,12V}$$

W adalah bobot dalam mg *Asam benzoat BPF1* yang digunakan; 122,12 adalah bobot molekul asam benzoat; *V* adalah volume dalam ml *Larutan pentiter tetrabutylamonium hidroksida* yang digunakan.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 160 mg zat, larutkan dalam 100 ml *aseton P*. Titrasi larutan dengan *Larutan pentiter tetrabutylamonium hidroksida*, hati-hati terhadap penyerapan karbon dioksida dari atmosfer. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel yang berisi *tetrabutylamonium klorida 1,0 M* seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *tetrabutylamonium hidroksida 0,1 M* setara dengan 14,42 mg $C_8H_{16}O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca, baja tahan karat atau polietilen, tertutup rapat.

KAPSUL ASAM VALPROAT Valproic Acid Capsule

Kapsul Asam Valproat mengandung Asam Valproat, $C_8H_{16}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Valproat BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Perbandingan waktu retensi puncak zat dan baku internal yang diperoleh dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan Kadar* tidak boleh berbeda lebih dari 2,0%.

B. Masukkan sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg asam valproat ke dalam corong pisah. Tambahkan 20 ml *natrium hidroksida 1 N*, kocok dan biarkan hingga lapisan memisah. Pindahkan lapisan air ke dalam corong pisah kedua, tambahkan 4 ml *asam klorida P* campur dan ekstraksi dengan 40 ml

n-heptan P. Saring lapisan *n-heptan* melalui wol kaca ke dalam gelas piala dan uapkan pelarut di atas tangas uap dengan mengalirkan udara hingga pelarut habis: residu menunjukkan reaksi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Asam Valproat*. Pipet 2 tetes residu ke dalam tabung reaksi yang berisi 0,5 ml larutan *kaliun iodida P* (1 dalam 50) dan 0,5 ml larutan *kaliun iodat P* (1 dalam 25); terjadi warna kuning.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml larutan yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 5 mg per ml dalam cairan usubuatan *LP* (dibuat tanpa enzim dan dengan *natrium fosfat monobasa P* sebagai pengganti *kaliun fosfat monobasa P*), atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 M*.

Alat Tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan baku internal dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Buat larutan *Asam Valproat BPF1* dengan kadar sama dengan *Larutan uji*. Pipet 10,0 ml larutan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan lebih kurang 3,0 g *natrium klorida P*, campur dengan pengaduk vorteks selama 5 menit. Tambahkan lebih kurang 1 ml *asam klorida 6 N* dan 5,0 ml *Larutan baku internal*. Kocok selama 2 menit. Biarkan fase terpisah, ambil lapisan *n-heptan* dan saring. Buang lapisan air.

Larutan uji Pipet 10,0 ml larutan yang diuji pada wadah yang sesuai. Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dimulai dengan kata-kata "Tambahkan lebih kurang 3,0 g".

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_8H_{16}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *kapsul lunak* menggunakan *kloroform P* sebagai pelarut.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *bifenil P*, larutkan dalam *n-heptan P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Valproat BPF1*, larutkan dalam *n-heptan P* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml. Pipet 5 ml ke dalam wadah yang dilengkapi dengan penutup, tambahkan 20 ml *Larutan baku internal*, campur.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 20 kapsul ke dalam blender atau wadah lain, tambahkan lebih kurang 150 ml *diklorometan P*, dinginkan dalam campuran karbon dioksida padat *P-aseton P* hingga larutan memadat. Jika perlu pindahkan campuran ini ke dalam blender dan haluskan dengan kecepatan tinggi hingga seluruh padatan menjadi partikel halus. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan

n-heptan P hingga tanda, campur dan biarkan padatan mengendap. Pipet sejumlah volume larutan ini setara dengan lebih kurang 250 mg asam valproat ke dalam labu tentukur 100-ml encerkan dengan *n*-heptan P hingga tanda. Pipet 5 ml ke dalam wadah yang dilengkapi dengan penutup, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 10% fase diam G34 pada partikel penyangga *SLA* 80-100 mesh. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 150°, 250° dan 250°. Gunakan *helium* P kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 40 ml per menit. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, hitung *R_t*, seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam valproat dan bifenil berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0. Simpangan baku relatif perbandingan respons puncak pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Resolusi, *R_s*, antara asam valproat dan bifenil tidak kurang dari 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 2 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak asam valproat dan bifenil. Hitung jumlah dalam mg asam valproat, C₈H₁₆O₂, dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Valproat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam valproat dan bifenil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

SIRUP ASAM VALPROAT Valproic Acid Syrup

Sirup Asam Valproat mengandung Asam Valproat, C₈H₁₆O₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Sediaan ini dibuat dengan bantuan natrium hidroksida.

Baku pembanding *Asam Valproat BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Perbandingan waktu retensi puncak zat dan baku internal yang diperoleh dari *Larutan baku* dan *Larutan*

uji seperti tertera pada *Penetapan kadar*, berbeda tidak lebih dari 2,0%.

B. Masukkan sejumlah volume sirup, setara dengan lebih kurang 250 mg asam valproat ke dalam corong pisah. Tambahkan 40 ml air dan 2 ml *asam klorida P*, kocok dan ekstraksi dengan 40 ml *n*-heptan P. Saring lapisan *n*-heptan melalui wol kaca ke dalam gelas piala dan uapkan pelarut di atas tangas uap dengan mengalirkan udara hingga pelarut habis: residu menunjukkan reaksi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Asam Valproat*.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Kapsul Asam Valproat*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 250 mg asam valproat, masukkan kedalam corong pisah. Tambahkan 40 ml air dan 2 ml *asam klorida P*, kocok dan ekstraksi hati-hati dengan 80 ml *n*-heptan P hingga lapisan air jernih (lebih kurang 3 menit). Saring lapisan *n*-heptan melalui wol kaca, kumpulkan filtrat dalam labu tentukur 100-ml. Bilas corong pisah dan wol kaca beberapa kali, setiap kali dengan sedikit *n*-heptan P, tambahkan bilasan ke dalam labu tentukur yang sama dan encerkan dengan *n*-heptan P sampai tanda.

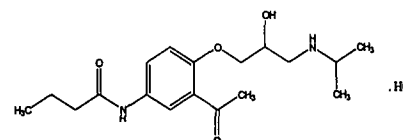
Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 2 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak asam valproat dan bifenil. Hitung jumlah dalam mg asam valproat, C₈H₁₆O₂, dari sirup yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Valproat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml sirup yang digunakan; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam valproat dan bifenil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA Acebutolol Hydrochloride



(±)-3'-Asetil-4'-[2-hidroksi-3-[(isopropilamino)propoksi]-butiranilida monohidroklorida [34381-68-5]
C₁₈H₂₈N₂O₄ · 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 metilen klorida; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Asebutolol Hidroklorida BPFi*, 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 BPFi*.

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 tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1031> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Jarak lebur <1021> Antara 140° dan 144° .

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bjp.

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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-butanol *P*-asam asetat glasial *P* (50:40:10), kocok dan biarkan sampai terpisah. Gunakan lapisan atas.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asebutolol Hidroklorida BPFi*, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku 1 Pipet 3 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda.

Larutan baku 2 Campur 5 ml *Larutan baku 1* dan 10 ml metanol *P*.

Larutan uji 1 Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji 2 Encerkan 1 ml *Larutan uji 1* dengan metanol *P* hingga 10 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l *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*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet: harga R_f bercak utama *Larutan uji 2* sesuai dengan *Larutan baku*. Tidak terdapat bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji 1* yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 1* (0,3%), tidak lebih dari 2 bercak sekunder dari *Larutan uji 1* lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,1%) dan jumlah semua cecaran dari *Larutan uji 1* tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol *P*-larutan natrium dodesil sulfat 0,3%-asam asetat glasial *P* (675:325:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* hingga waktu retensi asebutolol antara 4 dan 7 menit, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asebutolol Hidroklorida BPFi*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 35 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg 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 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, pada suhu ruang terkendali.

KAPSUL ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA Acebutolol Hydrochloride Capsule

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 pembandingan Asebutolol Hidroklorida BPFI, 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 alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Asebutolol Hidroklorida BPFI* 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Uji 1

Dapar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (56:44), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *Dapar-metanol P* (50:50).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, 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 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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 μm . Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 μl) *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 BPFI* 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 tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, 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, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 μm . Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 aseptulol, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak dan abaikan semua respons puncak dari *Fase gerak*. Hitung persentase setiap cemaran yang tereluasi sesudah puncak aseptulol 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 aseptulol dan aseptulol hidroklorida; C adalah kadar *Aseptulol Hidroklorida BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak aseptulol dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Aseptulol Hidroklorida BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,22 mg per ml yang setara dengan aseptulol 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 aseptulol, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 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 aseptulol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, 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 aseptulol dan aseptulol hidroklorida; C adalah kadar *Aseptulol 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 rapat, pada suhu ruang terkendali.

TABLET ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA Acebutolol Hydrochloride Tablet

Tablet Aseptulol Hidroklorida mengandung Aseptulol Hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$, setara dengan Aseptulol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Aseptulol 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 *Aseptulol Hidroklorida BPFi*.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asam asetat glasial P-dimetilformamida P-kloroform P* (20:20:60).

Pelarut Campuran *metanol P-kloroform P* (50:50).

Larutan uji 1 Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 400 mg aseptulol 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 µl *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2* dan *Larutan uji 3* pada lempeng kromatografi silika gel 60 F_{254} dan biarkan

bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 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 aseptulol, 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 *Aseptulol Hidroklorida BPHI* dengan kadar yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm. Hitung jumlah dalam mg zat aseptulol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

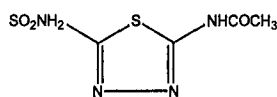
$$\left(\frac{336,44}{372,89} \right) (50000C) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

336,44 dan 372,89 berturut-turut adalah bobot molekul aseptulol dan aseptulol hidroklorida; *C* adalah kadar *Aseptulol Hidroklorida BPHI* 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, pada suhu ruang terkendali.

ASETAZOLAMIDA

Acetazolamide



N-(5-Sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)asetamida [59-66-5]
 $C_4H_6N_4O_3S_2$ BM 222,24

Asetazolamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_4H_6N_4O_3S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga putih kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Sangat larut dalam air; agak sukar larut dalam air mendidih; sukar larut dalam etanol.

Baku pembandingan *Asetazolamida BPHI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 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 *Asetazolamida BPHI*.

B. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 5 ml *natrium hidroksida 1 N*. Tambahkan 5 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 100 mg *hidrosilamida hidroklorida P* dan 80 mg *tembaga(II) sulfat P* dalam 10 ml air. Campur dan panaskan larutan berwarna kuning pucat yang diperoleh, diatas tangas uap selama 5 menit: terjadi larutan jernih berwarna kuning cerah; tidak terbentuk endapan atau warna cokelat tua setelah pencampuran atau pemanasan.

Air <1031>Metode I Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Ekstraksi 1,5 g zat dengan 75 ml air pada suhu lebih kurang 70° selama 5 menit. Dinginkan sampai suhu ruang, saring: 25 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

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*.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Zat mereduksi perak Basahkan 5,0 g zat dengan *etanol P*. Tambahkan 125 ml air, 10 ml *asam nitrat P* dan 5,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV*. Kocok selama 30 menit, saring; pada filtrat tambahkan 5 ml *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV* sampai berwarna cokelat kemerahan: diperlukan tidak kurang dari 4,8 ml *amonium tiosianat 0,1 N*.

Cemaran umum<481>

Larutan uji gunakan pelarut campuran *aseton P-metanol P* (1:1).

Larutan baku Gunakan pelarut campuran *aseton P-metanol P* (1:1).

Fase gerak Buat campuran *n-propanol P-amonium hidroksida 1 N* (88:12).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *piridin P* sampai tanda. Dengan cara yang sama larutkan sejumlah *Asetazolamida BPFi* dalam *piridin P* hingga diperoleh larutan baku dengan kadar lebih kurang 20 mg per ml. Ukur serapan kedua larutan dalam sel 0,1 mm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 7,38 μm , dengan spektrofotometer inframerah, menggunakan *piridin P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg *asetazolamida*, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Asetazolamida BPFi* dalam μg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

TABLET ASETAZOLAMIDA

Acetazolamide Tablet

Tablet *Asetazolamida* mengandung *Asetazolamida*, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asetazolamida BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg *asetazolamida*, ekstraksi dengan 50 ml *aseton P*. Saring dan tambahkan *heksan P* secukupnya ke dalam filtrat hingga terbentuk endapan berat, putih. Saring endapan melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang, keringkan dengan penghisapan; residu memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Asetazolamida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, yang jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Asetazolamida BPFi* 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) $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 4,1 g *natrium asetat anhidrat P* dalam 950 ml air, tambahkan 20 ml *metanol P* dan 30 ml *asetonitril P*, campur. Atur pH sampai 4,0 \pm 0,05 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Asetazolamida BPFi*. Masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 2,5 ml *natrium hidroksida 0,5 N*, kocok hingga larut. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 100 mg *sulfadiazin P* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,5 N*, kocok hingga larut. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,5 N*, encerkan dengan air sampai tanda dan campur hingga diperoleh kadar *asetazolamida* lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk yang setara dengan lebih kurang 100 mg *asetazolamida*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,5 N* dan sonikasi selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Saring sebagian larutan, buang 20 ml filtrat pertama. Pipet 10 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *Larutan baku internal* dan 10 ml *natrium hidroksida 0,5 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 20 μl *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif *asetazolamida* dan *sulfadiazin* berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg *asetazolamida*, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Asetazolamida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

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 asetazolamida, $C_4H_6N_4O_3S_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asetazolamida BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFi [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 2 tetes *asam klorida P*, diamkan selama lebih kurang 15 menit. Saring melalui penyaring kaca masir porositas halus, cuci beberapa kali, tiap kali dengan sedikit air, keringkan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 3 jam. Hablur yang diperoleh memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Asetazolamida*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mg asetazolamida.

pH <1071> Antara 9,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan segar (1 dalam 10).

Kesempurnaan melarut <901> Larutkan 1,0 g zat dalam 10 ml *air bebas karbon dioksida P*; larutan jernih.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Sterilitas <71>, **Keseragaman sediaan <911>** dan **Penandaan** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asetazolamida BPFi* dan larutkan dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 100 μg per ml. Pipet 10 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda.

Larutan uji Larutkan isi satu wadah dosis tunggal dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Encerkan sebagian larutan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 500 μg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 25 ml *asam klorida 1 N* dan air secukupnya sampai tanda.

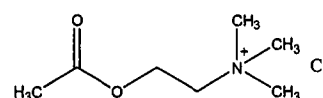
Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm menggunakan *asam klorida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam μg , asetazolamida, $C_4H_6N_4O_3S_2$, dalam 5,0 ml larutan injeksi dengan rumus:

$$25 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Asetazolamida BPFi* dalam μg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi* dengan kaca Tipe III dan simpan pada suhu ruang.

ASETILKOLIN KLORIDA Acetylcholine Chloride



Kolin asetat (ester) klorida [60-31-1]
 $C_7H_{16}ClNO_2$

BM 181,66

Asetilkolin Klorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_7H_{16}ClNO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; tidak larut dalam eter. Terurai dalam air panas dan alkali.

Baku pembanding *Asetilkolin Klorida BPFi*; Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan; jika telah dibuka, simpan dalam wadah

tertutup rapat dalam desikator. Bahan ini sangat higroskopis.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *Kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asetilkolin Klorida BPFi*.

B. Pada 5 ml larutan zat (1 dalam 10), tambahkan 5 ml *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih seperti dadih, yang larut dalam *amonium hidroksida P*, tetapi tidak larut dalam *asam nitrat P*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 149° dan 152°.

Keasaman Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml air yang baru dididihkan, tambahkan segera 1 tetes *biru bromotimol LP*: diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml *natrium hidroksida 0,010 N* untuk mengubah warna larutan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida Tidak kurang dari 19,3% dan tidak lebih dari 19,8% Cl dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan lebih kurang 280 mg zat yang ditimbang saksama ke dalam cawan porselen, tambahkan 140 ml air dan 1 ml *diklorofluorescein LP*. Campur dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* sampai perak klorida terflokulasi dan campuran berwarna merah muda lemah.

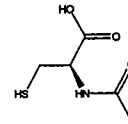
Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 3,545 mg Cl

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 15 ml air dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca. Tambahkan 40,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N LV* dan panaskan di atas tangas uap selama 30 menit. Tutup, biarkan dingin, tambahkan *Fenolftalein LP* dan titrasi kelebihan alkali dengan *asam sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titrisasi residual dalam Titrimetri* <711>.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 18,17 mg C₇H₁₆ClNO₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan dalam suhu ruang terkendali.

ASETILSISTEIN Acetylcysteine



N-Asetil-L-sisteina [616-91-1]
C₅H₉NO₃S

BM 163,20

Asetilsistein mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₅H₉NO₃S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; berbau asetat.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Asetilsistein BPFi*; lakukan pengeringan pada tekanan lebih kurang 50 mmHg sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *L-Fenilalanin BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asetilsistein BPFi*.

Rotasi jenis <1081> Antara +21° dan +27°; lakukan penetapan sebagai berikut: Dalam labu tentukur 25-ml, campur 1,25 g zat dengan 1 ml larutan *dinatrium edetat P* (1 dalam 100), tambahkan 7,5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 25), campur sampai larut. Encerkan sampai tanda dengan dapar pH 7,0 yang dibuat dengan mencampur 29,5 ml *natrium hidroksida 1 N*, 50 ml *kalium fosfat monobasa 1 M* dan air secukupnya hingga 100 ml. Atur pH 7,0±0,1; menggunakan pH meter, jika perlu dengan penambahan salah satu dari kedua larutan: rotasi jenis dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, bandingkan dengan blangko yang dibuat dengan jumlah dan pereaksi yang sama.

pH <1071> Antara 2,0 dan 2,8; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada tekanan lebih kurang 50 mmHg pada suhu 70° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pemijaran dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam cawan silika yang telah ditara, panaskan pada lempeng pemanas hingga memijar, dinginkan, tambahkan 1 ml *asam sulfat P* dan panaskan perlahan-lahan hingga tidak keluar asap lagi. Pijarkan pada suhu 600° hingga karbon terbakar habis.

Logam berat <371> Metode III tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan menambahkan tetes demi tetes 2 ml asam nitrat P untuk membasahi zat dan selanjutnya lakukan seperti pada Larutan uji. [Catatan Hati-hati saat pengerjaan, karena dapat terjadi ledakan.]

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat.

Larutan uji Buat larutan dengan kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Buat larutan dengan kadar dua kali dari kadar yang tertera pada penetapan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti 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 µm dan awadarakan.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 1 g L-Fenilalanin BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan larutan segar natrium metabisulfit P (1 dalam 2000) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asetilsistein BPFI, 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 BPFI 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif asetilsistein dan L-fenilalanin berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak asetilsistein dan puncak L-fenilalanin tidak kurang dari 6 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 asetilsistein, C₅H₉NO₃S, dalam zat dengan rumus:

$$2000 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Asetilsistein BPFI 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.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

LARUTAN ASETILSISTEIN Acetylcysteine Solution

Larutan Asetilsistein adalah larutan steril asetilsistein dalam air, dibuat dengan penambahan natrium hidroksida. Mengandung Asetilsistein, C₅H₉NO₃S, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Asetilsistein BPFI; Lakukan pengeringan pada tekanan lebih kurang 50 mmHg pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat. L-Fenilalanin BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan lebih kurang 10 ml larutan zat ke dalam gelas piala yang sesuai; atur pH hingga lebih kurang 2 (menggunakan kertas indikator) dengan penambahan asam klorida 3 N. Tambahkan sampai 2 g serbuk halus natrium klorida P, mula-mula dalam 2 bagian masing-masing lebih kurang 200 mg dan kemudian dalam jumlah yang lebih kecil (lebih kurang 25 mg), aduk setelah setiap penambahan sampai natrium klorida larut dan terbentuk endapan. [Catatan Endapan berupa serbuk sangat halus dan larutan menjadi keruh. Jika tidak terbentuk endapan, teteskan kembali asam klorida 3 N dan aduk sampai terbentuk endapan.] Diamkan pada suhu ruang selama 15 menit dan saring endapan dengan penghisapan. Lakukan pengeringan seperti tertera pada Susut pengeringan dalam Asetilsistein: endapan memenuhi uji Identifikasi seperti tertera pada Asetilsistein.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan Kadar dalam Asetilsistein.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 1000 mg asetilsistein,

masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan *natrium bisulfit 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 bisulfit P* (1 dalam 2000) sampai tanda.

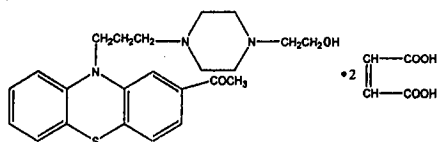
Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asetilsistein, C₅H₉NO₃S, dalam tiap ml larutan dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Asetilsistein BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml larutan yang digunakan; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respon puncak asetilsistein terhadap L-fenilalanin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, tertutup rapat, yang secara efektif mencegah masuknya oksigen dan simpan dalam suhu ruang terkendali.

ASETOFENAZIN MALEAT Acetophenazine Maleate



Garam 10-[3-[4-(2-Hidroksietil)-1-piperazinil]propil]fenotiazin-2-il metilketon maleat(1:2) [5714-00-1]
C₂₃H₂₉N₃O₂S.2C₄H₄O₄ BM 643,71

Asetofenazin Maleat yang telah dikeringkan pada suhu 65° selama 4 jam mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, C₂₃H₂₉N₃O₂S.2C₄H₄O₄.

Pemerian Serbuk halus; kuning. Melebur pada suhu lebih kurang 165° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam air; sukar larut dalam aseton dan dalam etanol.

Baku pembanding *Asetofenazin Maleat BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam sebelum digunakan.

[Catatan selama penetapan, lindungi zat uji bahan baku dan larutannya dengan cara melakukan penetapan dengan segera, terhindar dari cahaya langsung, atau gunakan alat kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asetofenazin Maleat BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *metanol P* (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Asetofenazin Maleat BPFi*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 243 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*. Totolkan masing-masing 10 µl larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) zat uji 0,1% dan (2) *Asetofenazin Maleat BPFi* 0,1 % pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *aseton P-amonium hidroksida P* (95:5) dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: Harga *R_f* bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Volume penotolan 40 µl.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (40:10:10:1).

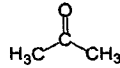
Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P* hangatkan perlahan-lahan sampai larut. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 10 ml *anhidrida asetat P*, biarkan selama 5 menit. Tambahkan 1 tetes indikator *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perkolat 0,1 N LV* hingga berwarna kuning hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 32,19 mg C₂₃H₂₉N₃O₂S.2C₄H₄O₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya.

ASETON
Acetone



Aseton [67-64-1]
C₃H₆O

BM 58,08

Aseton mengandung tidak kurang dari 99,0% Aseton, C₃H₆O, dihitung terhadap zat anhidrat.

[Catatan Aseton sangat mudah terbakar, tidak boleh ada pada tempat yang ada percikan api.]

Pemerian Cairan transparan; tidak berwarna; mudah menguap; bau khas. Larutan (1 dalam 2) netral terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol, dengan eter, dengan kloroform, dan hampir semua minyak dan minyak mudah menguap.

Baku pembanding *Metanol BPF1, Aseton BPF1.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang diukur dalam sel natrium klorida menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Aseton BPF1.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Bobot jenis <981> Tidak lebih dari 0,789.

Air Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor penghantar panas dan kolom kapiler 50 m x 0,32 mm berisi bahan pengisi *S2* dengan tebal lapisan 5,0 µm. Gas pembawa *helium P*, dengan laju alir lebih kurang 11,0 ml per menit, "split rate" 50 ml per menit. Atur suhu kolom pada 100° dan naikkan 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.

Residu yang tidak menguap Tidak lebih 40 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan di atas tangas uap 50 ml dalam cawan porselen yang telah ditara dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; residu tidak lebih dari 2 mg.

Zat mudah teroksidasi Campur 20 ml zat dan 0,10 ml kalium permanganat 0,10 N dalam labu bersumbat kaca: warna merah muda dari campuran tidak hilang sama sekali dalam waktu 15 menit.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti 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 *tetrahidrofur P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler leburan silika 30 m x 0,32 mm 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, naikkan suhu secara bertahap 20° per menit hingga 240°. Pertahankan suhu injektor pada 200° dan detektor pada 280°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif aseton, metanol dan tetrahidrofur berturut-turut adalah 1,0; 0,6 dan 1,9; resolusi, *R*, antara puncak metanol dan puncak aseton tidak kurang dari 15.

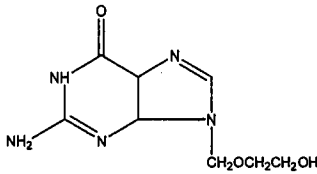
Prosedur Suntikkan lebih kurang 1 µl zat ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase aseton, C₃H₆O, sebagai anhidrat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_U}{r_T} \right)$$

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.]

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, jauhkan dari api.

ASIKLOVIR Acyclovir



9-[(2-Hidroksietoksi)metil]guanina [59277-89-3]
 $C_8H_{11}N_5O_3$ BM 225,21

Asiklovir mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_8H_{11}N_5O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; melebur pada suhu lebih dari 250° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam asam klorida encer; sukar larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Asiklovir BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asiklovir BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar dan batas guanin*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

Cemaran umum <481> Tidak lebih dari 1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Gunakan pelarut dimetil sulfoksida P.

Larutan baku Gunakan pelarut dimetil sulfoksida P.

Fase gerak Buat campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (80:20:2).

Volume penotolan 5 µl.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut gunakan dimetil sulfoksida P.

Penetapan kadar dan batas guanin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan asam asetat glasial P dalam air (1 dalam 1000) saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku guanin Timbang saksama lebih kurang 8,75 mg guanin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dalam 50 ml natrium hidroksida 0,1 N, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Asiklovir BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 5 ml natrium hidroksida 0,1 N, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini dan 2 ml *Larutan baku guanin* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan natrium hidroksida 0,01 N sampai tanda, campur hingga diperoleh larutan yang mengandung asiklovir 0,1 mg per ml dan guanin 0,7 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dalam 20 ml natrium hidroksida 0,1 N, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan natrium hidroksida 0,01 N sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,2 mm berisi pengisi L1. Laju alir lebih kurang 3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak asiklovir dan guanin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku*, *Larutan baku guanin* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam µg guanin, dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar guanin dalam µg per ml *Larutan baku guanin*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak guanin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku guanin*; kandungan guanin tidak lebih dari 0,7%. Hitung jumlah, dalam mg asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asiklovir BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asiklovir dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang, terlindung cahaya dan lembab.

KRIM ASIKLOVIR Acyclovir Cream

Krim Asiklovir adalah Asiklovir dalam dasar krim yang sesuai. Mengandung Asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* pada panjang gelombang 230 - 350 nm menunjukkan maksimum pada 255 nm sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan 2* sesuai dengan *Larutan 3* seperti tertera pada *Batas guanin*.

Guanin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan 1 Masukkan sejumlah krim yang telah dicampur homogen setara dengan lebih kurang 30 mg asiklovir ke dalam 10 ml tabung sentrifuga berskala dan bertutup, tambah 3 ml *natrium hidroksida 0,1 M* dan kocok hingga krim terdispersi. Tambah 5 ml campuran *kloroform P-1-propanol P (1:2)*, kocok, sentrifus dan pindahkan lapisan atas ke dalam tabung sentrifuga yang berbeda, encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 M* hingga 5 ml. Campur, sentrifus dan gunakan lapisan air bagian atas.

Larutan 2 Encerkan *Larutan (1)* dengan *natrium hidroksida 0,1 M (1:10)*.

Larutan 3 Timbang saksama lebih kurang 6 mg *Asiklovir BPFI*, larutkan dalam 10 ml *natrium hidroksida 0,1 M*.

Larutan 4 Timbang saksama lebih kurang 6 mg guanin, larutkan dalam 100 ml *natrium hidroksida 0,1 M*.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 ml *Larutan 1*, *Larutan 2*, *Larutan 3* dan *Larutan 4* pada lempeng kromatografi yang dilapisi selulosa F_{254} . Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi *etil asetat P*, biarkan merambat hingga bagian atas lempeng. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara dan ulangi pengembangan dengan arah yang sama menggunakan campuran *1-propanol P-amoniam 13,5 M-amonium sulfat 5% b/v (10:30:60)*, biarkan pelarut merambat 8 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan amati di bawah sinar ultraviolet 254 nm. Bercak sekunder yang diperoleh dari *Larutan (1)* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan (4)* (1,0%). Abaikan bercak lain yang muncul tepat di bawah batas rambat fase gerak.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah krim setara dengan 7,5 mg asiklovir, masukkan ke dalam corong pisah yang sesuai, tambahkan 50 ml *asam sulfat 0,5 M* dan 50 ml *etil asetat P*, kocok, biarkan memisah dan kumpulkan lapisan air bagian bawah yang jernih. Cuci lapisan organik dengan 20 ml *asam sulfat 0,5 M*, encerkan campuran cucian dan lapisan air dengan *asam sulfat 0,5 M* hingga 100,0 ml. Campur dan saring dengan kertas Whatman GF/F, buang filtrat pertama dan pipet 10 ml filtrat ke dalam labu tentukur 50-ml tambahkan air sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm. Hitung jumlah dalam mg asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_{(1\%,1cm)}} \right) 5000$$

A_U adalah serapan larutan uji; $A_{(1\%,1cm)}$ adalah serapan jenis asiklovir dalam air pada panjang gelombang 255 nm yang nilainya 562.

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu tidak lebih dari 25°.

SALEP ASIKLOVIR Acyclovir Ointment

Salep Asiklovir mengandung Asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, dalam dasar salep yang sesuai.

Baku pembanding *Asiklovir BPFI*; 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 2 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase guanin 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 tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat larutan asam asetat 0,02 M, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang sejumlah Asiklovir BPFi 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 BPFi, 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 3,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem 1, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif guanin dan asiklovir berturut-turut 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, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Asiklovir 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, pada suhu antara 15° dan 25° di tempat kering.

TABLET ASIKLOVIR Acyclovir Tablet

Tablet Asiklovir mengandung Asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Asiklovir BPFi; tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat Keragaman bobot.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{11}N_5O_3$ yang terlarut dengan mengukur alikuot yang telah diencerkan dengan asam klorida 0,1 N dan serapan Larutan baku Asiklovir BPFi dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_8H_{11}N_5O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%, kandungan cemaran guanin dan kandungan cemaran lain tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi. Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan uji Gunakan Larutan uji seperti tertera pada Penetapan Kadar.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) Larutan uji ke dalam kromatograf. Hitung

persentase masing-masing cemaran pada serbuk tablet yang digunakan 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Asam asetat 0,02 M, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFi* dan guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem 2 Timbang saksama sejumlah guanin larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga diperoleh kadar 2,0 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFi*, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg asiklovir, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak asiklovir seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif guanin dan asiklovir berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara guanin dan asiklovir tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%. Lakukan kromatografi pada *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

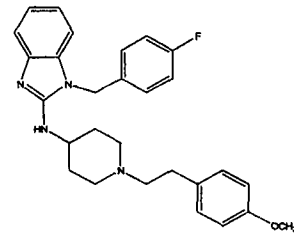
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asiklovir 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, antara suhu 15° dan 25°. Terlindung cahaya dan lembab.

ASTEMIZOL Astemizole



1-(p-Fluorobenzil)-2-[[1-(p-metoksifenetil)-4-piperidil]amino]-benzimidazol [68844-77-9]
 $C_{28}H_{31}FN_4O$ BM 458,58

Astemizol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{28}H_{31}FN_4O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida dan dalam metanol, larut dalam etanol.

Baku pembeding *Astemizol BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. 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 *Astemizol BPFi*.

Jarak lebur <1021> Antara 175° dan 178°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,25% untuk masing-masing cemaran dan tidak lebih dari 0,5% untuk

cemaran total. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan dalam air yang mengandung 17 g *tetrabutylamonium hidrogen sulfat P* per liter, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Astemizol BPF*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Astemizol BPF* dan *ketokonazol*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 25 dan 250 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi dengan basa dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Buat keseimbangan sistem dengan *asetonitril P* dan kemudian dengan 95% *Larutan A* dan 5% *Larutan B*, pertahankan komposisi ini selama 5 menit sebelum penyuntikan. Setelah penyuntikan lakukan perubahan komposisi secara berangsur menjadi 80% *Larutan A* dan 20% *Larutan B* dalam waktu 15 menit dan pertahankan komposisi ini selama 3 menit. Bilas kolom dengan 100% *Larutan B* selama 5 menit, kemudian buat keseimbangan sistem ke komposisi awal selama 5 menit sebelum penyuntikan berikutnya. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak *astemizol* dan *ketokonazol* tidak kurang 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 seluruh respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$0,25 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran;
 r_s adalah respons puncak *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-amonium asetat 0,13 M-asetonitril P-dietilamin P* (470:300:230:1), atur pH hingga 7,5 dengan *asam asetat glasial P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Astemizol BPF*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: efisiensi kolom* tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,8 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 *astemizol*, $C_{28}H_{31}FN_4O$, dalam zat uji dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Astemizol 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 tertutup rapat.

TABLET ASTEMIZOL Astemizole Tablet

Tablet *Astemizol* mengandung *Astemizol*, $C_{28}H_{31}FN_4O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Astemizol BPF*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Pindahkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg *astemizol* ke dalam labu

tentukur 100-ml, tambahkan metanol P sampai tanda dan saring.

Larutan baku Buat larutan Astemizol BPF1 dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel dengan tebal silika gel 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi campuran fase gerak toluen P-dioksan P-metanol P-amonium hidroksida P (60:30:10:1) dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas pelarut, keringkan di udara dan amati di bawah sinar ultraviolet 254 nm; harga Rf bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 800 ml cairan lambung buatan LP (tanpa enzim).

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah astemizol, C₂₈H₃₁FN₄O terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku Astemizol BPF1 dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₂₈H₃₁FN₄O dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,25% untuk cemaran tunggal dan tidak lebih dari 1,0% untuk cemaran total. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Astemizol*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur seluruh 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; r_s adalah jumlah seluruh respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Astemizol*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg astemizol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 25 ml *Fase gerak*, kocok selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji*.

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, astemizol, C₂₈H₃₁FN₄O dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

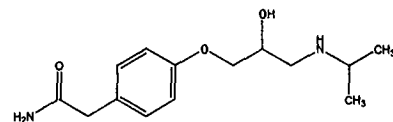
$$50 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Astemizol 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.

ATENOLOL

Atenolol



2-[p-[2-Hidroksi-3-(isopropilamino)propoksi]fenil]asetamida [29122-68-7]

C₁₄H₂₂N₂O₃

BM 266,34

Atenolol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₄H₂₂N₂O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih; tidak berbau. Jarak lebur 146° - 148°, kristal dari etil asetat.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam air dan isopropanol.

Baku pembanding Atenolol 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 *Atenolol BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per ml dalam metanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Atenolol BPFi.

Jarak lebur <1021> Metode 1 Antara 152° - 156,5°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut; larutan 1,0 g zat dalam 100 ml asam nitrat 0,15 N dengan 1 ml perak nitrat LP tidak lebih keruh dibandingkan dengan larutan 1,4 ml asam klorida 0,020 N dalam 100 ml asam nitrat 0,15 N yang ditambah 1 ml perak nitrat LP.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,25% untuk cemaran tunggal dan tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran total. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada Penetapan Kadar.

Larutan uji Masukkan lebih kurang 10 mg ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Enceran larutan uji Pipet 0,50 ml Larutan uji ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) Larutan uji dan Enceran larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons seluruh puncak. [Catatan Lakukan kromatografi terhadap Larutan uji dengan periode enam kali waktu retensi puncak atenolol.] Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{r_i}{r_A} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam kromatogram Larutan uji; r_A adalah respons puncak utama atenolol pada kromatogram Enceran Larutan uji.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Larutkan 1,1 g natrium 1-heptansulfonat P dan 0,71 g natrium fosfat dibasa anhidrat P dalam 700 ml air. Tambahkan 2 ml dibutilamin P dan atur pH hingga 3,0 dengan asam fosfat 0,8 M. Tambahkan 300 ml metanol P, campur dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Awaudarkan larutan ini sebelum digunakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Atenolol BPFi, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml Fase gerak dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml kedua dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 0,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, dengan rumus:

$$10.000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Atenolol 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.

TABLET ATENOLOL Atenolol Tablet

Tablet Atenolol mengandung Atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Atenolol BPFi; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Panaskan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg atenolol dalam 15 ml metanol P hingga suhu 50°, kocok selama 5 menit, saring dan uapkan filtrat di atas tangas air hingga kering. Tambahkan 10 ml asam klorida 0,1 N pada residu, hangatkan, kocok dan saring. Tambahkan natrium

hidroksida 1 N pada filtrat hingga basa, ekstraksi dengan 10 ml kloroform P. Keringkan ekstrak kloroform dengan natrium sulfat anhidrat P. Saring dan uapkan filtrat di atas tangas air hingga kering dan panaskan residu pada suhu 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu hasil pemurnian yang telah didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Atenolol BPFi.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml dapar asetat 0,1 N pH 4,6 yang dibuat dengan mencampur 44,9 bagian (v/v) natrium asetat 0,1 N dengan 55,1 bagian (v/v) asam asetat 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah atenolol terlarut menggunakan cara berikut:

Fase gerak dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada Penetapan Kadar dalam Atenolol.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Atenolol BPFi ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,01 µg per ml.

Larutan uji Encerkan sejumlah alikuot dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Hitung jumlah dalam mg atenolol, C₁₄H₂₂N₂O₃, terlarut dengan rumus:

$$900 CD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Atenolol BPFi dalam mg per ml Larutan baku; D adalah faktor pengenceran Larutan uji; 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 80% (Q) C₁₄H₂₂N₂O₃ dari jumlah zat yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Atenolol.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 500 ml Fase gerak dan sonikasi selama 15 menit untuk menghancurkan tablet. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Sentrifus, encerkan sejumlah volume cairan beningan yang telah

diukur saksama dengan Fase gerak hingga kadar atenolol lebih kurang 0,01 mg per ml.

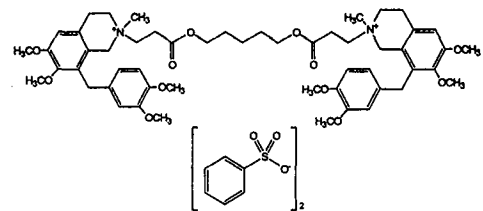
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg atenolol, C₁₄H₂₂N₂O₃, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Atenolol BPFi dalam mg per ml Larutan baku; L adalah jumlah atenolol dalam mg, pada tiap tablet seperti tertera pada etiket; D adalah kadar atenolol dalam mg per ml Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

ATRAKURIUM BESILAT
Atracurium Besylate



Ester 2-(2-karboksietil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-2-metil-1-veratrilisoquinolinium benzensulfonat, penta metilen [64228-81-5]
C₆₅H₈₂N₂O₁₈S₂ BM 1243,48

Atracurium Besilat mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₆₅H₈₂N₂O₁₈S₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Mengandung isomer trans-trans tidak kurang dari 5,0% dan tidak lebih dari 6,5%, isomer cis-trans tidak kurang dari 34,5% dan tidak lebih dari 38,5%, isomer cis-cis tidak kurang dari 55,0% dan tidak lebih dari 60,0%.

Baku pembanding Atracurium Besilat BPFi; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan tempat dingin.

Pemerian Padatan putih sampai hampir putih.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan

gelombang yang sama dengan *Atrakurium Besilat 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 5,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Metil benzensulfonat Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Buat larutan metil benzensulfonat dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Larutan resolusi Pipet 1 ml *Larutan uji* dan 5 ml larutan yang mengandung metil benzensulfonat dalam *asetonitril* 0,2 mg per ml ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 217 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0 | 80 | 20 | Kesetimbangan |
| 0-5 | 80 | 20 | Isokratik |
| 5-15 | 80→75 | 20→25 | Gradien Linier |
| 15-25 | 75 | 25 | Isokratik |
| 25-30 | 75→55 | 25→45 | Gradien Linier |
| 30-38 | 55→0 | 45→100 | Gradien Linier |
| 38-45 | 0 | 100 | Isokratik |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak isomer *trans-trans* dan metil benzensulfonat tidak kurang dari 12,0. Lakukan dua kali kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbedaan respons dari dua kali kromatografi tidak boleh lebih dari 12%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak metil benzensulfonat; respon puncak yang diperoleh dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari yang diperoleh dalam *Larutan baku*.

Toluen Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Buat larutan toluen dalam air bebas senyawa organik hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air bebas senyawa organik hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom 30 m x 0,53 mm terbuat dari leburan silika berisi bahan pengisi *G27* yang terikat secara kimia setebal 5 µm dan kolom pelindung 0,53 mm x 5 m dideaktivasi dengan fenil metil siloksan. Gas pembawa *helium P* dipertahankan pada laju alir lebih kurang 35 cm per detik. [Catatan Jika digunakan gas lain, gunakan gas nitrogen]. Suhu injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada 70° dan 260°. Suhu kolom diprogram sebagai berikut: suhu dipertahankan pada 35° selama 5 menit, kemudian diatur kecepatan kenaikan suhu lebih kurang 8° per menit sampai 175°, diikuti kecepatan kenaikan suhu 35° per menit sampai 260° dan pertahankan suhu tersebut tidak kurang selama 16 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15%.

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: respons puncak toluen dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Kemurnian Kromatografi *Laudanosin* tidak lebih dari 0,5%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 3,5%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Pipet 1 ml *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: Respons puncak isomer *cis-cis* dari sekurang-kurangnya dua kali penyuntikan berbeda tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak kecuali tiga puncak utama isomerik. Hitung persentase setiap cemaran terhadap *atrakurium besilat* 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 puncak relatif cemaran yaitu 1,9 untuk laudanosin dan 1,0 untuk cemaran lain yang tidak teridentifikasi; *C* adalah kadar dalam mg per ml isomer *cis-cis* dari Larutan baku; *W* adalah bobot dalam mg atrakurium besilat dari Larutan uji; *r_i* adalah respons puncak setiap cemaran dari Larutan uji dan *r_s* adalah respons puncak isomer *cis-cis* dalam Larutan baku. [Catatan Untuk identifikasi waktu retensi relatif laudanosin lebih kurang 0,3.]

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Larutkan 10,2 g kalium fosfat monobasa *P* dalam lebih kurang 950 ml air dalam labu tentukur 1000-ml. Sambil diaduk, atur pH hingga 3,1 dengan penambahan asam fosfat *P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan A Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (75:20:5). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (50:30:20). Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Atrakurium besilat BPF_I, larutkan dalam Larutan A hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Larutan A sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi. Laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0 | 80 | 20 | Kesetimbangan |
| 0-5 | 80 | 20 | Isokratik |
| 5-15 | 80 → 40 | 20 → 60 | Gradien Linier |
| 15-25 | 40 | 60 | Isokratik |
| 25-30 | 40 → 0 | 60 → 100 | Gradien Linier |

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, *R*, antara isomer *trans-trans* dengan isomer *cis-trans* dan antara isomer *cis-trans* dengan isomer *cis-cis* tidak kurang dari 1,1 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Untuk identifikasi, waktu retensi relatif isomer *trans-trans*, *cis-trans* dan *cis-cis* berturut-turut adalah 0,8; 0,9 dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak tiga isomer. Hitung jumlah dalam mg

atrakurium besilat, C₆₅H₈₂N₂O₁₈S₂, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Atrakurium besilat BPF_I dalam mg per ml dalam Larutan baku; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak isomer *trans-trans*, *trans-cis* dan *cis-cis* dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. [Catatan Atrakurium besilat tidak stabil dalam suhu ruang.]

INJEKSI ATRAKURIUM BESILAT Atracurium Besylate Injection

Injeksi Atrakurium Besilat adalah larutan steril yang mengandung Atrakurium Besilat, C₆₅H₈₂N₂O₁₈S₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung isomer *trans-trans* tidak kurang dari 5,0% dan tidak lebih dari 6,5% dari jumlah atrakurium besilat yang tertera pada etiket, mengandung isomer *cis-trans* tidak kurang dari 34,5% dan tidak lebih dari 38,5% dari jumlah atrakurium besilat yang tertera pada etiket, mengandung isomer *cis-cis* tidak kurang dari 55,0% dan tidak lebih dari 60,0% dari jumlah atrakurium besilat yang tertera pada etiket.

[Catatan Injeksi tidak stabil pada suhu ruang. Simpan semua sampel dalam lemari pendingin. Penyiapan untuk semua analisis sesegera mungkin atau gunakan injektor dengan pendingin.]

Baku pembanding Atrakurium Besilat BPF_I; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan tempat dingin. Endotoksin BPF_I; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh 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 5,56 Unit Endotoksin FI per mg atrakurium besilat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat jika diuji seperti tertera pada Penyaringan membran dalam Uji sterilitas dari produk yang di uji.

pH <1071> Antara 3,0 dan 3,65.

Senyawa sejenis Senyawa asam tidak lebih dari 6,0%, senyawa basa isomer *cis* dan *trans* tidak lebih dari 6,0%, laudanosin tidak lebih dari 3,0%, kombinasi monoakrilat isomer *cis* dan *trans* tidak lebih dari 3,0%; cemaran sintesis lain yang diketahui tidak lebih dari 2,0%; cemaran lain yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 15,0%. Lakukan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan kesesuaian sistem Panaskan sebagian Larutan baku pada suhu 90° selama 30 menit, kemudian dinginkan segera hingga suhu 5°.

Enceran larutan baku Ukur saksama sejumlah volume Larutan baku; encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan Kadar. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem dan Enceran Larutan baku rekam kromatogram dan ukur respons puncak hasil degradasi dengan membandingkan respons puncak Larutan kesesuaian sistem terhadap Enceran Larutan baku seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif atrakurium besilat isomer *cis-cis* lebih kurang 0,22 untuk senyawa asam; 0,29 untuk laudanosin; 0,44 dan 0,50 berturut-turut untuk isomer *trans* dan *cis* senyawa hidroksi; dan lebih kurang 1,28 dan 1,33 berturut-turut untuk isomer *trans* dan *cis* monoakrilat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Enceran Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak kecuali respons puncak asam benzen sulfonat dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,08 terhadap isomer *cis-cis* atrakurium besilat. Hitung persentase setiap cemaran pada Larutan uji dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{M} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Atrakurium besilat BPFi dalam mg per ml Enceran Larutan baku; M adalah kadar atrakurium besilat dalam mg per ml Larutan uji; r_i adalah respons puncak setiap cemaran dalam Larutan uji; r_s adalah jumlah semua respons puncak Enceran Larutan baku.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak dan Larutan baku. Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Atrakurium besilat.

Larutan uji persediaan Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg atrakurium besilat,

masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan Larutan A sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L yang dideaktivasi. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf di program sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|------------------------|
| 0 | 80 | 20 | Kesetimbangan |
| 0-5 | 80 | 20 | Isokratik |
| 5-15 | 80→40 | 20→60 | Gradien Gradien Linier |
| 15-25 | 40 | 60 | Isokratik |
| 25-30 | 40→0 | 60→100 | Gradien Gradien Linier |

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif isomer *trans-trans*, isomer *cis-trans* dan isomer *cis-cis* berturut-turut adalah lebih kurang 0,8; 0,9 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak isomer *trans-trans*, isomer *cis-trans*, antara puncak isomer *cis-trans* dan isomer *cis-cis* tidak kurang dari 2,0. Simpangan baku relatif 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 tiga isomer. Hitung jumlah dalam mg atrakurium besilat, C₆₅H₈₂N₂O₁₈S₂, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Atrakurium besilat BPFi dalam mg per ml Larutan baku; V adalah volume injeksi dalam ml yang digunakan dalam Larutan uji; r_u dan r_s berturut-turut adalah jumlah respons puncak isomer *trans-trans*, isomer *trans-cis* dan isomer *cis-cis* dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe 1, dalam lemari pendingin, hindarkan pembekuan dan terlindung cahaya.

ATROPIN SULFAT

Atropine Sulfate

Garam sulfat (2.1) monohidrat 1αH,5αH-tropan-3-α-ol(±)-tropat(ester) [5908-99-6]

(C₁₇H₂₃NO₃)₂.H₂SO₄.H₂O

BM 694,83

Anhidrat [55-48-1]

BM 676,83

Atropin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

[Perhatian Atropin Sulfat perlu penanganan khusus karena sangat beracun.]

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur; putih; tidak berbau; mengembang di udara kering; perlahan-lahan terpengaruh oleh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol, terlebih dalam etanol mendidih; mudah larut dalam gliserin.

Baku pembanding Atropin Sulfat BPFI; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam Kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Atropin Sulfat BPFI.

B. Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi Sulfat cara A, B dan C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Jarak 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 Jarak lebur atau Suhu lebur <1021>].

Rotasi optik <1081> Antara -0,60° dan +0,05° (batas hiosiamin); lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 1 g zat, larutkan dalam air pada suhu 25°, hingga 20 ml. Tetapkan rotasi optik menggunakan tabung polarimeter yang sesuai pada suhu 25°. Hasil pembacaan rotasi dalam derajat, dikalikan 200 dan dibagi panjang tabung polarimeter dalam mm merupakan rotasi optik.

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air, tambahkan 1 tetes merah metil LP dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,020 N LV hingga warna kuning; diperlukan tidak lebih dari 0,30 ml.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 4,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Alkaloida lain Larutkan 150 mg zat dalam 10 ml air. Pada 5 ml larutan tambahkan beberapa tetes platina(IV) klorida LP: tidak terbentuk endapan. Pada 5 ml sisa larutan, tambahkan 2 ml amonium hidroksida 6 N, kocok kuat-kuat: dapat terjadi opalesensi lemah tetapi tidak terjadi kekeruhan.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial P, titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 67,68 mg $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI ATROPIN SULFAT

Atropine Sulfate Injection

Injeksi Atropin Sulfat adalah larutan steril Atropin Sulfat dalam Air untuk Injeksi. Mengandung Atropin Sulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Atropin Sulfat BPFI; Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air dengan titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Penjerap Campuran silika gel P.

Fase gerak Campuran kloroform P-dietilamin P (9:1).

Larutan uji Gunakan 15 µl injeksi tanpa pengenceran.

Penampak bercak Kalium iodoplatinat LP.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 55,6 unit Endotoksin FI per mg atropin sulfat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar asetat Buat larutan dalam air yang mengandung masing-masing 0,05 mol natrium asetat P dan 2,9 ml asam asetat glasial P per liter.

Fase gerak Masukkan 5,1 g tetrabutylamonium hidrogen sulfat P ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml asetonitril P, encerkan dengan Dapar

asetat sampai tanda. Atur pH hingga 5,5±0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida* 5 N.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFi*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2 mg atropin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan asam p-hidroksibenzoat dalam air hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per ml. Encerkan 1 bagian volume larutan dengan 4 bagian volume *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam p-hidroksibenzoat terhadap atropin lebih kurang 1,6, dan resolusi, *R*, antara puncak asam p-hidroksibenzoat dan atropin tidak kurang dari 2,2.

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, atropin sulfat, (C₁₇H₂₃NO₃)₂.H₂SO₄.H₂O, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{694,83}{676,83} \right) \left(\frac{25C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

694,83 dan 676,83 berturut-turut adalah bobot molekul atropin sulfat monohidrat dan atropin sulfat anhidrat; *C* adalah kadar *Atropin Sulfat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET ATROPIN SULFAT

Atropine Sulfate Tablet

Tablet Atropin Sulfat mengandung Atropin Sulfat (C₁₇H₂₃NO₃)₂.H₂SO₄.H₂O, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFi*; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara

titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg atropin sulfat dengan 10 ml air selama beberapa menit, saring ke dalam corong pisah kecil. Basakan larutan dengan *amonium hidroksida* 6 N dan ekstraksi dengan 50 ml *kloroform P*. Saring lapisan kloroform, uapkan hingga kering; sisa memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Filtrat dari larutan tablet menunjukkan reaksi terhadap *Sulfat* cara A, B, dan C seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 15 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 9,0; *Larutan baku internal* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Larutan Tetes Mata Atropin Sulfat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFi*, 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 tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Larutan 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 tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Larutan Tetes Mata Atropin Sulfat* mulai dari "tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*".

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *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 BPFi* 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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TETES MATA ATROPIN SULFAT Atropine Sulfate Ophthalmic Solution

Tetes Mata Atropin Sulfat adalah larutan steril dari Atropin Sulfat dalam air. Mengandung Atropin Sulfat ($C_{17}H_{23}NO_3$) $_2$.H₂SO₄.H₂O, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung bahan stabilisator dan anti mikroba yang sesuai.

Baku pembanding Atropin Sulfat BPFII; Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air dengan titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. *Larutan uji* Uapkan sejumlah volume larutan tetes mata setara dengan lebih kurang 36 mg atropin sulfat hingga kering. Masukkan residu dalam corong pisah, larutkan dengan 5 ml air.

Larutan baku Timbang saksama 36 mg *Atropin Sulfat BPFII*, masukkan dalam corong pisah, larutkan dengan 5 ml air.

Perlakukan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dengan cara yang sama sebagai berikut: Tambahkan 1,5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 10 ml *kloroform P*. Kocok selama 1 menit, diamkan sampai terpisah, saring ekstrak kloroform melalui *natrium sulfat anhidrat P* yang diletakkan pada wol kaca. Ekstraksi lapisan air dua kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*, saring dan kumpulkan ekstrak kloroform. Uapkan ekstrak kloroform dengan pengurangan tekanan hingga kering. Larutkan masing-masing residu dengan 10 ml *karbon disulfida P*. Spektrum serapan inframerah larutan dalam sel 1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Atropin Sulfat BPFII*.

B. Larutan tetes mata menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 9,0 Larutkan 34,8 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *asamklorida 3 N* atau *natrium hidroksida 1 N*.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 25 mg homatropin hidrobromida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Buat larutan segar setiap hari.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFII*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam corong pisah dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* mulai dengan "tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*".

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan tetes mata setara dengan lebih kurang 10 mg atropin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam corong pisah, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml *Dapar pH 9,0* dan atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml *metilen klorida P*, saring ekstrak metilen klorida melalui 1 g *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala 50 ml. Uapkan filtrat dengan aliran *nitrogen P* hingga hampir kering, larutkan residu dalam 2,0 ml *metilen klorida P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom kaca 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *SIAB*. Pertahankan suhu kolom pada 225°, suhu injektor dan detektor pada 250°, gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

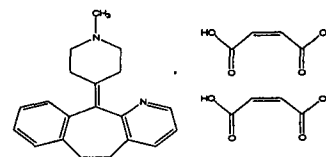
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg atropin sulfat, ($C_{17}H_{23}NO_3$) $_2$.H₂SO₄.H₂O, dalam tiap ml tetes mata yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{694,83}{676,83} \right) \left(\frac{W}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

694,83 dan 676,83 berturut-turut adalah bobot molekul atropin sulfat monohidrat dan atropin sulfat anhidrat; *W* adalah bobot dalam mg *Atropin Sulfat BPFII* untuk membuat *Larutan baku*; *V* adalah volume larutan tetes mata yang digunakan dalam ml; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak atropin sulfat terhadap homatropin hidrobromida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AZATADIN MALEAT Azatadine Maleate



6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidilidena)-5H-benzo
[5,6]-siklohepta[1,2-b]piridin maleat (1:2) [3978-86-7]
C₂₀H₂₂N₂.2C₄H₄O₄ BM 522,55

Azatadin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{20}H_{22}N_2 \cdot 2C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai krem muda; tidak berbau. Melebur pada lebih kurang 153°.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Azatadin Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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 *Azatadin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (40 µg per ml) dalam *asam klorida-metanol LP 0,25 N* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Azatadin Maleat BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Tidak kurang dari 98,0%. Lakukan penetapan menggunakan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-isopropanol P-dietilamin P* (10:10:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azatadin Maleat BPFI* larutkan dalam campuran *toluen P-metanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 7 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *toluen P-metanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 7 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 100 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan menguap. Amati di bawah cahaya UV 254 nm dan tandai bercak utama. Kerok bercak utama dari setiap lintasan titik penolatan. Masukkan secara terpisah ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca. [Catatan Lakukan hati-hati untuk memisahkan bercak utama dari bercak lain yang berdekatan.] Dengan cara yang sama kerok sejumlah yang sama silika gel pada bagian yang bersih dan sejajar dengan bercak, masukkan ke dalam tabung sentrifuga yang lain. Ke dalam masing-masing tabung tambahkan 15,0 ml campuran *metanol P-asam klorida 0,5 N* (4:1), kocok kuat-kuat selama lebih kurang 15 menit dan

sentrifus. Ukur serapan beningan yang didapat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm, menggunakan larutan yang diperoleh dari bagian yang bersih dari lempeng sebagai blangko. Hitung kemurnian kromatografi dengan rumus:

$$100 \left(\frac{A_U}{A_S} \right) \left(\frac{C_S}{C_U} \right)$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar dalam mg per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

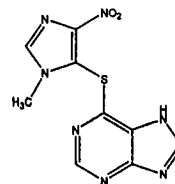
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 650 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asamasetat glasial P*. Tambahkan 2 tetes *kristal violet LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 26,13 mg $C_{20}H_{22}N_2 \cdot 2C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AZATIOPRIN

Azathioprine



6-[(1-Metil-4-nitroimidazol-5-il)tio]purina [446-86-6]
 $C_9H_7N_7O_2S$ BM 277,26

Azatioprin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_9H_7N_7O_2S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; kuning pucat; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam larutan alkali hidroksida encer; agak sukar larut dalam asam mineral encer; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform; tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Azatioprin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Merkaptopurin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri 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 *Azatioprin BPFi*.

B. Harga R_f bercak utama yang diperoleh pada Uji batas merkaptopurin sesuai dengan yang diperoleh dari larutan *Azatioprin BPFi*.

Keasaman atau kebasaaan Kocok 2,0 g zat dengan 100 ml air selama 15 menit, saring: untuk menetralkan 20,0 ml filtrat, diperlukan tidak lebih dari 0,10 ml *asam klorida 0,020 N* atau tidak lebih dari 0,10 ml *natrium hidroksida 0,020 N*, menggunakan *merah metil LP* sebagai indikator.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Batas Merkaptopurin Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Butanol P yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida 6 N*.

Penjerap Selulosa mikrokrystal setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azatioprin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan merkaptopurin Timbang saksama sejumlah *Merkaptopurin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml, dihitung sebagai zat anhidrat.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan merkaptopurin* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat sampai lebih kurang 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya UV 254 dan 366 nm: bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan merkaptopurin*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 80 ml *dimetilformamida P*. Tambahkan 5 tetes *biru timol P* dalam *dimetilformamida P* (1 dalam 100) dan titrasi dengan *tetrabutylamonium hidroksida 0,1 N LV*, menggunakan pengaduk magnetik dan cegah terjadinya penyerapan karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *tetrabutylamonium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 27,73 mg $C_9H_7N_7O_2S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET AZATIOPRIN Azathioprine Tablet

Tablet Azatioprin mengandung Azatioprin $C_9H_7N_7O_2S$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azatioprin BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Butanol P yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida 6 N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azatioprin BPFi* larutkan dalam *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar 200 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 5 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatograf selulosa mikrokrystal setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan lempeng: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_9H_7N_7O_2S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Azatioprin BPFi* 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) $C_9H_7N_7O_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,1 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 700 ml air, tambahkan 300 ml *metanol P* dan campur. Atur pH hingga 3,5 dengan *asam klorida 1 N*, saring melalui membran 0,8 µm yang sesuai dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian sistem menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Azatioprin BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan lebih kurang 15 ml *metanol P* dan 0,5 ml *amonium hidroksida P*, goyang dan sonikasi

selama 2 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg azatioprin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml *metanol P* dan 1,0 ml *amonium hidroksida P*, goyang dan sonikasi selama 2 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, biarkan bahan pembantu memisah. Masukkan 10,0 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak azatioprin tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

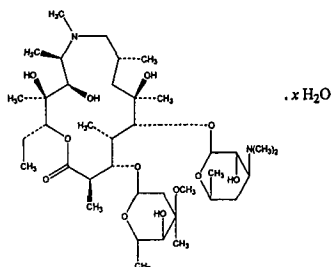
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg azatioprin, $C_9H_7N_7O_2S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Azatioprin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azatioprin pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

AZITROMISIN Azithromycin



9-Deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromisin A

Anhidrat [83905-01-5] BM 749,02

Monohidrat [121479-24-4] BM 767,02

Dihidrat [117772-70-0] BM 785,02

$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot xH_2O$

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, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, 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. *Identitas Azitromisin 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 zat 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 zat 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 bjp.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti 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 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±0,1 dengan penambahan kalium hidroksida 10 N.

Pengencer 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 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 nanoamper dan kolom pelindung 5 cm x 4,6 mm 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 rekam

kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom untuk puncak azitromisin tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan masing-masing 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,tiga kali waktu eluasi puncak azitromisin dari Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase desosaminilazitromisin dan n-demetilazitromisin dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Azitromisin BPF1 dalam µg per ml Larutan baku; P adalah kandungan azitromisin dalam persen tertera pada Azitromisin BPF1; 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 BPF1 dalam µg per ml Larutan baku; P adalah kandungan azitromisin dalam persen Azitromisin BPF1; 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 awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah Azitromisin BPF1, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 35 µg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah Identitas Azitromisin BPF1, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 7 mg per ml. **Larutan baku 3** Timbang saksama sejumlah Azitromisin- N-Oksida BPF1, 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 BPF1 dan Azitromisin BPF1, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,07 dan 7 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm 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, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 BPF1 dalam mg per ml Larutan baku 1; P adalah kemurnian Azitromisin dalam µg per mg Azitromisin BPF1; F adalah faktor respons relatif seperti 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, cemaran dari Larutan uji dan respons puncak azitromisin dari Larutan baku 1. 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-N-oksida | 0,20 | 0,45 | 0,40 |
| 3'-(N,N-didemetil)-3'-N-formilazitromisin | 0,26 | 1,8 | 0,30 |
| 3'-N-demetil-3'-N-formilazitromisin (rotamer 1) | 0,34 | 4,1 | 0,15 |
| 3'-N-demetil-3'-N-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'-N-demetil-3'-N-[(4-metilfenil)sulfonil]azitromisin | 2,14 | 7,0 | 0,50 |
| Cemaran yang tidak diketahui | - | 1,0 | 0,20 |
| Jumlah cemaran | - | - | 2,0 |

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti 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±0,1, dengan penambahan lebih kurang 6 ml kalium hidroksida 10 N, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku persediaan 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 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±0,05 V dan elektroda dua yang diatur pada +0,82±0,05 V dengan latar belakang arus optimal 85±15 nanoampere dan kolom pelindung 5 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L29 dengan ukuran partikel 5-µm dan kolom analitik 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L29 dengan ukuran partikel 5-µm atau L49 dengan ukuran partikel 3 µm

tanpa kolom pelindung. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif pada kolom *L29* berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0 untuk azaeritromisin A dan azitromisin. Pada kolom *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 ukur respons puncak seperti 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 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg azitromisin, C₃₈H₇₂N₂O₁₂, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{WP}{w}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

W adalah jumlah *Azitromisin BPFi* dalam mg *Larutan baku*; *P* adalah potensi azitromisin dalam µg per mg *Azitromisin BPFi*; *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, C₃₈H₇₂N₂O₁₂. *Batas senyawa sejenis* dicantumkan pada etiket jika digunakan selain *Uji 1*.

KAPSUL AZITROMISIN
Azithromycin Capsule

Kapsul *Azitromisin* mengandung *Azitromisin*, C₃₈H₇₂N₂O₁₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azitromisin BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan simpan dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPFi*; 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±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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti 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 alikuot melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm 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, C₃₈H₇₂N₂O₁₂, yang terlarut seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam mg azitromisin, C₃₈H₇₂N₂O₁₂, 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) C₃₈H₇₂N₂O₁₂, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti 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 tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Azitromisin*. Hitung jumlah dalam mg azitromisin anhidrat, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, 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.

TABLET AZITROMISIN Azithromycin Tablet

Tablet *Azitromisin* mengandung *Azitromisin*, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azaeritromisin A BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Azitromisin BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi

Media disolusi: 900 ml *Dapar fosfat* pH 6,0.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah azitromisin yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar oktansulfonat dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Pengencer Masukkan 17,5 g kalium fosfat dibasa *P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 8,0 dengan penambahan asam fosfat *P*. Buat campuran larutan ini asetonitril *P* (80:20).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFi*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar $L/1000$ mg per ml dimana *L* adalah jumlah mg dalam tablet yang tertera pada etiket. Encerkan larutan ini dengan *Pengencer* hingga diperoleh konsentrasi $L/2000$ mg per ml, dimana *L* adalah jumlah mg dalam tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Lewatkan sejumlah tertentu larutan pada filter 0,45 μm . Encerkan filtrat dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi $L/2000$ mg per ml, *L* adalah jumlah mg dalam tablet yang tertera pada etiket diasumsikan terlarut sempurna.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatograf* cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom berukuran 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Suhu kolom dipertahankan pada 50°. Lakukan *kromatografi Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan dari *Azitromisin* tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom dari puncak *Azitromisin* tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif dari puncak *Azitromisin* pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase dari azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_S}{L} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar dalam mg per ml *Larutan baku*; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; 100 adalah faktor konversi ke persen; dan *L* adalah jumlah azitromisin dalam mg tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah. Dinginkan *Larutan baku* dan *Larutan uji* segera setelah pembuatan dan selama analisa, gunakan autosampler yang telah didinginkan diatur pada suhu 4°. *Larutan* harus dianalisa tidak lebih dari 24 jam setelah disiapkan.]

Dapar Amonium fosfat pH 10, *Pengencer A* dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan A Masukkan 1,8 g natrium fosfat dibasa *P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 μm dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran asetonitril *P* dan metanol *P* (75:25) saring dan awaudarakan.

Fasa gerak Gunakan variasi campuran antara *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer A Campuran *Dapar amonium-fosfat pH 10-metanol P-asetonitril P (35:35:30)*.

Pengencer B Campuran *dapar amonium fosfat pH 10-metanol P (1:1)*.

Blangko Gunakan *Pengencer A*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer A* hingga 75% dari volume labu tentukur, lakukan sonikasi hingga larut dan encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar azitromisin lebih kurang 4 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan sensitivitas sistem Encerkan *Larutan baku* secara kuantitatif dengan *Pengencer A*, hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 1335 mg *Azitromisin*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 75 mL *asetonitril P* dan sonikasi selama lebih kurang 15 menit. Kocok kuat selama tidak kurang dari 15 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur. Sentrifus selama 15 menit. Pipet 3 ml beningan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 4 mg azitromisin per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 60° dan suhu "autosampler" pada 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0-25 | 50 | 50 | Isokratik |
| 25-30 | 50→45 | 50→55 | Gradien Linier |
| 30-40 | 45→40 | 55→60 | Gradien Linier |
| 40-55 | 40→35 | 60→65 | Gradien Linier |
| 55-60 | 35 | 65 | Isokratik |
| 60-61 | 35→50 | 65→50 | Gradien Linier |
| 61-70 | 50 | 50 | Kesetimbangan |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "signal to noise" untuk puncak azitromisin tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right) \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{1}{F} \right)$$

C_s adalah kadar *Azitromisin* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar *Azitromisin* dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran yang diperoleh dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak untuk *Azitromisin* yang diperoleh dari *Larutan baku*; $(P/1000)$ adalah potensi dari *Azitromisin*, dikonversi dari µg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPF1*; dan F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Cemaran spesifik dan yang tidak diketahui memenuhi batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan respons puncak yang sesuai dengan puncak *Blangko*.

Tabel

| Komponen | Waktu Retensi Relatif | Faktor Respons Relatif | Batas (%) |
|--|-----------------------|------------------------|-----------|
| Azitromisin 3'-N-oksida | 0,28 | 0,45 | 0,5 |
| 3'-(N,N-dimetil)-3'-N-formilazitromisin | 0,38 | 1,9 | 1,0 |
| 3'-(N,N-dimetil)azitromisin (aminoazitromisin) | 0,40 | 0,52 | 0,5 |
| Desosaminilazitromisin | 0,47 | 1,1 | 0,5 |
| Senyawa sejenis Azitromisin F ¹ | 0,53 | 4,8 | 0,5 |
| 3'-N-Demetilazitromisin | 0,57 | 0,53 | 0,7 |
| 3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin | 0,78 | 1,6 | 0,5 |
| 6-Demetilazitromisin (azaeritromisin A) ² | 0,82 | - | - |
| Azitromisin | 1,0 | - | - |
| 3-Deoksiazitromisin (azitromisin B) ² | 1,3 | - | - |
| Komponen | Waktu Retensi Relatif | Faktor Respons Relatif | Batas (%) |
| Cemaran yang tidak spesifik | - | 1,0 | 0,2 |
| Total cemaran | - | - | 3,0 |

¹3'-(N-demetil)-3'-N-formilazitromisin

² Senyawa ini merupakan cemaran proses sintesis *Azitromisin*. Dapat dikontrol dalam zat obat dan hanya dimasukkan sebagai informasi. Jumlah total cemaran tidak memasukkan cemaran ini.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar oktanasulfonat Masukkan 4,4 g kalium fosfat dibasa P dan 500 mg natrium 1-oktanasulfonat P ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 8,20 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar oktanasulfonat-metanol P (45:40:15)*, saring dan

awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar amonium fosfat pH 10 Masukkan 1,7 g amonium fosfat monobasa P ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 10,0 dengan penambahan amonium hidroksida P, campur.

Pengencer A Buat campuran *Dapar amonium-fosfat pH 10-metanol P-asetonitril P* (35:35:30).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer A* hingga 75% dari volume labu tentukur, lakukan sonikasi hingga larut dan encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar azitromisin lebih kurang 4 mg per ml.

Larutan Azaeritromisin A persediaan Timbang saksama sejumlah *Azaeritromisin A BPFi*, larutkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml, dengan sonikasi.

Larutan resolusi Masukkan sejumlah volume *Larutan Azaeritromisin A persediaan* dan *Larutan baku* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer A* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 667 mg *Azitromisin*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 75 ml *Pengencer A*, lakukan sonikasi selama tidak kurang 15 menit. Kocok kuat selama tidak kurang 15 menit. Diamkan larutan hingga pada suhu ruang, tambahkan *Pengencer A* sampai tanda, campur. Pipet 6 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *Pengencer A* sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,4 mg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif puncak azaeritromisin A dan azitromisin berturut-turut adalah 0,64 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right) \left(\frac{P}{1000} \right)$$

$P/1000$ adalah potensi azitromisin dikonversikan dari µg per mg menjadi mg per mg dalam *Azitromisin BPFi*; C_s adalah kadar *Azitromisin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar azitromisin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak azitromisin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang terkendali.

AZITROMISIN UNTUK INJEKSI

Azithromycin for Injection

Azitromisin Untuk Injeksi adalah campuran steril serbuk kering *Azitromisin* dan zat penstabil yang sesuai. *Azitromisin* untuk injeksi mengandung *Azitromisin*, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azaeritromisin A BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Azitromisin BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pembeku; *Azitromisin N-Oksid BPFi*; *N-Demetil-azitromisin BPFi*; *Desosaminilazitromisin BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFi*; [Catatan: Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh 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 0,7 unit endotoksin FI per mg azitromisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan prosedur uji menggunakan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 2,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Azitromisin N-Oksid Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar kalium fosfat 0,02 M dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*.

Fase gerak Buat campuran antara *Dapar kalium fosfat 0,02 M-asetonitril P* (76,5:23,5). Atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *kalium hidroksida P 5 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *Dapar kalium fosfat 0,02 M-asetonitril P* (76,5:23,5). Atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *asam fosfat encer P*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFi*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan*, secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,006 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Azitromisin N-Oksid BPFi*, larutkan dalam *Larutan baku* hingga kadar *azitromisin N-Oksid* dan *azitromisin* berturut-turut lebih kurang 0,0015 dan 0,45 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama yang diatur pada +0,70±0,05 V dan elektroda kedua yang diatur pada +0,82±0,05 V dan arus latar belakang dioptimasi hingga 95±25 nA dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L29 dengan ukuran partikel 5 µm, serta kolom pelindung 5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L29 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,4 ml per menit. Pertahankan suhu "autosampler" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *azitromisin N-Oksid* dan *azitromisin* berturut-turut lebih kurang 0,38 dan 1,0. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*, efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase *azitromisin N-Oksid* dalam *Injeksi Azitromisin* dengan rumus:

$$100 \left[\frac{P}{1000} \right] \left[\frac{C_s}{C_u} \right] \left[\frac{r_i}{r_s} \right]$$

P/1000 adalah potensi *azitromisin*, dikonversikan dari µg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFi*; *C_s* adalah kadar *Azitromisin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar *azitromisin* dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak *azitromisin N-Oksid* dari *Larutan uji*; dan *r_s* adalah respons puncak *azitromisin* dari *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran spesifik, cemaran tidak spesifik dan jumlah seluruh cemaran tidak melebihi batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar kalium fosfat 0,02 Larutkan 3,48 g *Kalium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 ml, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Campuran *Dapar kalium fosfat 0,02 M-asetonitril P* (54:46). Atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *kalium hidroksida 10 N*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril P (54:46).

Blangko Gunakan *Pengencer*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Desosaminilazitromisin BPFi*, *N-Demetil-azitromisin BPFi*, *Azitromisin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,09; 0,21 dan 0,30 mg per ml.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar *Desosaminilazitromisin BPFi*, *N-Demetilazitromisin BPFi*, *Azitromisin BPFi* berturut-turut lebih kurang 1,8; 4,2 dan 0,6 µg per ml.

Larutan uji Secara terpisah rekonstitusi 3 vial, seperti tertera pada etiket. Campurkan isi dari semua vial yang telah direkonstitusi. Encerkan larutan terkonstitusi dan jika perlu secara bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar *azitromisin* 0,6 mg per ml, berdasarkan yang tertera pada etiket. Larutan ini harus segera disuntikkan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama yang diatur pada +0,70±0,05 V dan elektroda kedua yang diatur pada +0,82±0,05 V dan arus latar belakang dioptimasi hingga 95±25 nA dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 µm, serta kolom pelindung 1 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°, suhu "autosampler" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif seperti ditunjukkan pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara puncak *desosaminilazitromisin* dan *N-demetilazitromisin* tidak lebih dari 1,5; faktor ikutan untuk puncak *desosaminilazitromisin*, *N-demetilazitromisin* dan *azitromisin* tidak lebih dari 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis untuk puncak *azitromisin* dan simpangan baku relatif untuk puncak *desosaminilazitromisin*, *N-demetilazitromisin* dan *azitromisin* pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku*, *Blangko* dan

Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase dari Desosaminilazitromisin dalam Injeksi Azitromisin dengan rumus:

$$100 P \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

P adalah potensi, dalam mg per mg, Desosaminilazitromisin BPFi; C_S adalah kadar Desosaminilazitromisin BPFi dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per ml Larutan uji; r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak desosaminilazitromisin Larutan uji dan Larutan baku. Hitung persentase dari N-demetilazitromisin dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100 P \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

P adalah potensi N-Demetilazitromisin BPFi dalam mg per mg; C_S adalah kadar N-Demetilazitromisin BPFi dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per ml Larutan uji; r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak N-demetilazitromisin dari Larutan uji dan Larutan baku. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis lain, termasuk cemaran yang tidak diketahui dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

$P/1000$ adalah potensi Azitromisin BPFi dikonversikan dari μg per mg menjadi mg per mg Azitromisin BPFi; C_S adalah kadar Azitromisin BPFi dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per ml Larutan uji; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; dan r_s adalah respons puncak azitromisin dari Larutan baku. Cemaran spesifik dan yang tidak diketahui memenuhi batas yang tertera pada Tabel. Abaikan setiap puncak yang setara dengan puncak Blangko.

Tabel

| Komponen | Waktu Retensi Relatif | Batas (%) |
|--|-----------------------|-----------|
| 3'-(N,N-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)+3'-(N,N-didemetil)-3'-N-formilazitromisin | 0,25 | 1,0 |
| Desosaminilazitromisin | 0,31 | 0,3 |
| 3'-N-demetil-3'-N-formilazitromisin | 0,32 | 1,0 |
| N-Demetilazitromisin | 0,35 | 1,0 |
| 3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin | 0,72 | 1,0 |
| Azitromisin | 1,00 | - |
| Cemaran yang tidak diketahui | - | 0,20 |
| Total cemaran | - | 3,0 |

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar

Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar kalium fosfat Larutkan lebih kurang 6,7 g Kalium fosfat dibasa P dalam 1000 ml air. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 μm .

Fase gerak Buat campuran Dapar kalium fosfat-asetonitril P (52:48), atur pH hingga 11,0 dengan penambahan kalium hidroksida 10 N. Saring dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Buat campuran asetonitril P-air (52:48).

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah Azaeritromisin A BPFi dan Azitromisin BPFi, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam asetonitril P hingga 52% volume labu dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Azitromisin BPFi, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam asetonitril P hingga 52% volume labu dan encerkan hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Rekonstitusi 3 vial secara terpisah, seperti tertera pada etiket. Campurkan isi dari semua vial yang telah direkonstitusi. Encerkan larutan terkonstitusi secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan Pengencer hingga diperoleh larutan dengan kadar azitromisin lebih kurang 1 mg per ml, sesuai yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 μm serta kolom pelindung 4,6 mm x 1 cm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu "autosampler" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur; waktu retensi puncak azaeritromisin A dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 0,68 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 μl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azitromisin, $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

$P/1000$ adalah potensi azitromisin, dikonversikan dari μg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFI*; C_s adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi* dan simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

AZITROMISIN UNTUK SUSPENSİ ORAL Azithromycin for Oral Suspension

Azitromisin Untuk Suspensi Oral adalah campuran kering dari Azitromisin dan satu atau lebih dapar, pemanis, pengencer, zat anti kempal dan perisa.

Azitromisin untuk Suspensi Oral mengandung Azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang 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.

Volume berpindah <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 tertera pada etiket; antara 8,5 dan 11,0 untuk sediaan padat yang dikemas dalam wadah dosis ganda: lakukan penetapan menggunakan suspensi terkonstitusi seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm.]

Fase gerak, *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti 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 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 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 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 tertera pada *Azitromisin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BARIUM SULFAT

Barium Sulfate

Barium sulfat (1:1) [7727-43-7]

BaSO₄

BM 233,39

Barium Sulfat mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 100,5% BaSO₄.

Pemerian Serbuk ruah halus, tidak mengandung butiran; putih; tidak berbau; tidak berasa.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam pelarut organik, dalam larutan asam dan dalam larutan alkali.

Identifikasi

A. Campur 500 mg zat dengan 2 g *natrium karbonat anhidrat P* dan 2 g *kalium karbonat anhidrat P*, panaskan dalam krus hingga zat melebur sempurna, tambahkan air panas dan saring: filtrat yang telah diasamkan dengan *asam klorida P* menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

B. Larutkan sebagian residu yang telah dicuci yang diperoleh dari *Identifikasi A* dalam *asam asetat 6 N*: larutan menunjukkan reaksi *Barium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 10,0. Lakukan penetapan menggunakan suspensi 10% dalam air.

Sulfida Tidak lebih dari 0,5 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 10 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml tambahkan 100 ml *asam klorida 0,3 N*. Tutup mulut labu dengan kertas saring yang telah dibasahi dengan 0,15 ml *timbal(II) asetat LP*, ikat rapat kertas saring sepanjang leher labu. Didihkan campuran perlahan-lahan selama 10 menit, jaga agar larutan tidak memercik pada kertas: warna gelap yang terjadi pada kertas tidak lebih gelap dari warna yang ditimbulkan oleh pembanding yang diperlakukan dengan cara yang sama terdiri dari 100 ml *asam klorida 0,3 N* mengandung 0,5 µg sulfida (S).

Zat larut dalam asam Tidak lebih dari 0,3%; lakukan penetapan sebagai berikut: Dinginkan campuran yang diperoleh dari pengujian *Sulfida*, tambahkan air sampai lebih kurang volume semula. Saring melalui kertas saring yang telah dicuci dengan campuran 10 ml *asam klorida 3 N* dan 90 ml air, jika perlu masukkan kembali filtrat pertama untuk memperoleh filtrat jernih. Uapkan 50 ml filtrat di atas tangas uap hingga kering, tambahkan 2 tetes *asam klorida P* dan 10 ml air panas. Saring melalui kertas saring yang telah dicuci dengan asam, yang disiapkan dengan cara seperti di atas, cuci penyaring dengan 10 ml air panas. Uapkan kumpulan filtrat dan cairan cucian dalam cawan yang telah ditara di atas tangas

uap hingga kering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam, timbang: bobot tidak lebih dari 15 mg.

Garam barium larut Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada residu yang diperoleh dari *Zat larut dalam asam*, tambahkan 10 ml air, saring melalui kertas saring yang telah dicuci dengan 100 ml *asam klorida 0,3 N*, tambahkan 0,5 ml *asam sulfat 2 N*: kekeruhan yang terjadi dalam waktu 30 menit tidak lebih keruh dari pembanding yang terdiri dari 10 ml air yang mengandung 50 µg barium dan 0,5 ml *asam sulfat 2 N* yang diperlakukan dengan cara sama.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Didihkan 4,0 g zat dalam campuran 2 ml *asam asetat glasial P* dan 48 ml air selama 10 menit. Encerkan dengan air hingga 50 ml, saring. Gunakan 25 ml filtrat.

Penetapan kadar Timbang saksama tidak kurang dari 580 mg zat dan tidak lebih dari 620 mg zat di dalam krus platina yang telah ditara, tambahkan 10 g *natrium karbonat anhidrat P*, campur dengan memutar krus. Lebur di atas api besar hingga leburan jernih, lanjutkan pemanasan selama 30 menit. Dinginkan, letakkan krus dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 250 ml air, aduk dengan batang pengaduk kaca, panaskan hingga leburan melepas. Angkat krus dari gelas piala, cuci dengan air, kumpulkan cairan cucian di dalam gelas piala. Bilas bagian dalam krus dengan 2 ml *asam asetat 6 N* kemudian dengan air, kumpulkan cairan cucian di dalam gelas piala, lanjutkan pemanasan dan pengadukan hingga leburan hancur. Dinginkan gelas piala dalam tangas es hingga endapan mengendap, tuangkan beningan hati-hati melalui kertas saring Whatman nomor 40 atau yang setara, jaga sesedikit mungkin adanya endapan masuk ke dalam kertas saring. Cuci endapan dua kali dengan cara enaptuang sebagai berikut: Cuci bagian dalam gelas piala dengan lebih kurang 10 ml larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 50) dingin sambil digoyang, biarkan endapan mengendap, tuang beningan melalui kertas saring yang sama, dengan sesedikit mungkin adanya endapan masuk ke dalam kertas saring. Letakkan gelas piala berisi endapan barium karbonat di bawah corong, cuci kertas saring lima kali, tiap kali dengan 1 ml *asam klorida 3 N*, kemudian cuci dengan air. [Catatan Larutan mungkin agak berkabut.] Tambahkan 100 ml air; 5,0 ml *asam klorida P*; 10,0 ml larutan *amonium asetat P* (2 dalam 5); 25 ml larutan *kalium bikromat P* (1 dalam 10) dan 10,0 g *urea P*. Tutup gelas piala dengan kaca arloji, digesti pada suhu 80°- 85° selama tidak kurang dari 16 jam. Saring selagi panas melalui krus penyaring kaca masir berpori halus yang telah ditara dan pindahkan semua endapan dengan pertolongan pengaduk berujung karet. Cuci endapan dengan larutan *kalium bikromat P* (1 dalam 200) dan akhirnya dengan lebih kurang 20 ml air. Keringkan pada suhu 105° selama 2 jam, dinginkan, timbang: bobot

barium kromat yang diperoleh dikalikan dengan 0,9213 menunjukkan bobot BaSO₄.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BARIUM SULFAT UNTUK SUSPENSI

Barium Sulfate for Suspension

Barium Sulfat untuk Suspensi adalah campuran kering dari Barium Sulfat dengan satu atau lebih bahan pendispersi yang sesuai dan atau lebih bahan pendispersi yang sesuai dan atau bahan pensuspensi, mengandung tidak kurang dari 90,0% Barium Sulfat, BaSO₄. Dapat mengandung satu atau lebih bahan pewarna, penyedap, pengencer dan pengawet yang sesuai.

Identifikasi Pijarkan 1 g zat hingga bobot tetap, sisa pemijaran memenuhi *Identifikasi A* dan *B* seperti tertera pada *Barium Sulfat*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi 60% b/b dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan ada suhu 105° selama 4 jam.

Logam berat <371> *Metode V* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 2,0 g dengan campuran 1 ml *asam asetat glasial P* dan 24 ml air selama 10 menit. Saring selagi panas melalui penyaringan membran dengan porositas 0,45 µm, cuci dengan sedikit air panas, kumpulkan filtrat dan cairan cucian, tambahkan setengah dari campuran 8 ml *asam sulfat P* dan 10 ml *asam nitrat P*. Hangatkan hati-hati, lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Larutan uji*. Bila zat berupa padatan mulai dari "tambahkan sejumlah sama campuran asam".

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Sulfida* dan *Arsen* seperti tertera pada *Barium Sulfat*.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah suspensi setara dengan lebih kurang 600 mg BaSO₄ dalam krus platina yang telah ditara, panaskan dengan nyala api kecil hingga mengarang sempurna. Dinginkan, tambahkan hati-hati 0,5 ml *asam nitrat P* dan 0,5 ml *asam sulfat P*. Lanjutkan pemanasan dengan nyala api kecil hingga sisa berwarna abu-abu, kemudian pijarkan dengan suhu tinggi, biarkan dingin hingga suhu ruang.

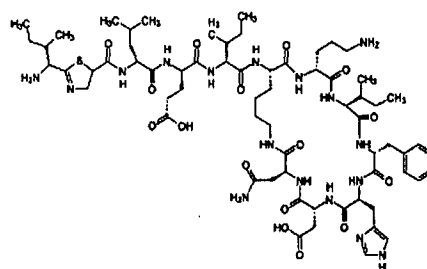
Catatan 1 Jika sampel mengandung silikat seperti bentonit, lanjutkan penetapan sebagai berikut: Tambahkan 10 ml air dan 1 ml *asam sulfat P* pada sisa di dalam krus, campur, tambahkan 10 ml *asam fluorida P*. Panaskan hati-hati di atas nyala api kecil hingga timbul asap belerang trioksida. Tambahkan lagi 5 ml *asam fluorida P*, panaskan dengan nyala api kecil hingga timbul asap tebal, kemudian lanjutkan pemanasan hingga asam sulfat menguap sempurna, biarkan dingin.

Catatan 2 Jika sampel mengandung silikat, lakukan penetapan tanpa penambahan asam fluorida P dan asam sulfat P. Pada residu dalam krus platina, baik yang diperlakukan dengan asam sulfat P dan asam fluorida P atau tidak, tambahkan 10 g *natrium karbonat anhidrat P*, lebur di atas suhu tinggi hingga diperoleh leburan jernih, lanjutkan pemanasan selama 30 menit. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Barium Sulfat*, mulai dari "Dinginkan, letakkan krus dalam gelas piala 400 ml".

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BASITRASIN

Bacitracin



Bacitracin [1405-87-4]

Bacitracin adalah campuran polipeptida yang dihasilkan dari pertumbuhan organisme kelompok *Licheniformis* dari *Bacillus subtilis* (Familia *Bacillaceae*). Komponen utama terdiri dari bacitracin A, bacitracin B1, bacitracin B2 dan bacitracin B3. Potensi tidak kurang dari 65 unit per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih hingga kekuningan; tidak berbau atau berbau lemah; higroskopis; larutan terurai dengan cepat pada suhu ruang; mengendap dan tidak aktif oleh garam dari beberapa logam berat.

Kelarutan Mudah larut dalam air; dalam etanol, dalam metanol dan dalam asam asetat glasial; larutan dalam pelarut organik biasanya menunjukkan sisa yang tidak larut; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Bacitracin Zink BPF*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat yang sejuk. *Endotoksin BPF*; [*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.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran metanol P-isopropil alkohol P-metilen klorida P-amonium klorida P-air (4:2:2:1,5).

Larutan baku Timbang sejumlah Basitrasin zink 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 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi Campuran silika gel P 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan 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*.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10.000 unit per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

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 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-Dapar-asetonitril P (26:15:5:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah Basitrasin Zink 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 dinatrium edetat Buat larutan dinatrium edetat P dengan kadar 40 mg per ml. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan natrium hidroksida P encer.

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah Basitrasin Zink BPF1, larutkan dalam *Larutan dinatrium edetat* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Panaskan di atas tangas air mendidih selama 30 menit. Diamkan 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor panjang gelombang bervariasi dan kolom "end-capped" 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. 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 cemar. Gunakan waktu retensi relatif yang tertera pada *Tabel*. Ubah panjang gelombang pada 254 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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:

$$\left(\frac{H_p}{H_L} \right)$$

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, B1, B2 dan 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*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131>*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera basitrasin steril, memenuhi syarat *Uji Sterilitas <71>* dan *Endotoksin bakteri <201>* seperti tertera pada *Basitrasin untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera basitrasin harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri <201>* seperti tertera pada *Basitrasin untuk Injeksi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk.

BASITRASIN ZINK Bacitracin Zinc

Kompleks basitrasin zink [1405-89-6]

Basitrasin Zink adalah kompleks Basitrasin Zink, dengan komponen utama terdiri dari basitrasin A, B1, B2 dan 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.

Pemerian Serbuk putih hingga coklat muda; tidak berbau atau berbau lemah; higroskopis.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Basitrasin Zink BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat yang sejuk.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran metanol *P-isopropil alkohol P-metilen klorida P-amonium hidroksida P-air* (4:2:2:2:1,5).

Larutan baku Timbang sejumlah *Basitrasin zink BPFI*, 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 lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan 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 P* 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*.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan jenuh yang mengandung lebih kurang 100 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti 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.

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 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 awaudarakan.

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 Basitrasin zink 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 Basitrasin zink BPF1, larutkan dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Panaskan diatas tangas uap yang mendidih selama 30 menit. Diamkan hingga suhu ruang.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor panjang gelombang bervariasi dan kolom "end-capped" 25 cm x 4,6 mm 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, ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: lakukan identifikasi puncak komponen aktif basitrasin (basitrasin A, B1, B2 dan B3); puncak senyawa peptida yang tereluasi awal dan cemaran basitrasin F menggunakan waktu retensi relatif yang tertera pada Tabel. Hitung perbandingan puncak terhadap lembah dengan rumus:

$$\left(\frac{H_p}{H_L} \right)$$

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, B1, B2 dan 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 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 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 |

Kandungan zink [Catatan Larutan baku dan Larutan uji diencerkan secara kuantitatif dengan asam klorida 0,001 N, jika perlu buat kadar larutan hingga diperoleh kurva linier. Lakukan penetapan secara Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191> sesuai dengan batas kerja alat.]

Larutan baku Timbang saksama 3,11 g zink oksida masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 80 ml asam klorida 1 N, hangatkan hingga larut, dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung 10 mg zink per ml. Buat satu seri

pengeceran *Larutan baku* dalam *asam klorida 0,001 N* hingga kadar 0,5; 1,5 dan 2,5 µg zink per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat uji, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam *asam klorida 0,01 N* dan encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml dan encerkan dengan *asam klorida 0,001 N* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 213,8 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi lampu tabung katode dan nyala udara *asetilen P*, gunakan *asam klorida 0,001 N* sebagai blangko. Buat kurva serapan larutan baku terhadap kadar zink dalam µg per ml, tarik garis lurus yang paling baik melalui ketiga titik larutan baku tersebut. Dari kurva yang diperoleh tentukan kadar zink dalam *Larutan uji*. Hitung jumlah zink dalam persen, dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right)$$

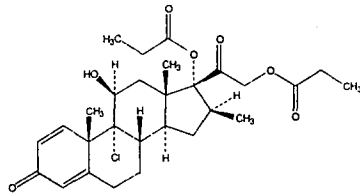
C adalah kadar zink dalam µg per ml *Larutan uji*; W adalah bobot zat uji dalam mg.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131>*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk.

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. Jika digunakan untuk sediaan steril, pada etiket dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk penggunaan sediaan steril.

BEKLOMETASON DIPROPIONAT
Beclomethasone Dipropionate



9-Kloro-11β,17,21-trihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17,21-dipropionat [5534-09-8]

C₂₈H₃₇ClO₇

BM 521,04

C₂₈H₃₇ClO₇.H₂O

BM 539,07

Beklometason Dipropionat berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, C₂₈H₃₇ClO₇, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam kloroform; mudah larut dalam aseton dan dalam etanol.

Baku pembanding *Beklometason Dipropionat BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Testosteron Propionat BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Beklometason Dipropionat BPF1*.

Rotasi jenis <1081> Antara +88° dan +94°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Bentuk anhidrat, tidak lebih dari 0,5%. Bentuk monohidrat, antara 2,8% dan 3,8%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (3:2), saring dan awaudarakan.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Testosteron Propionat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Beklometason Dipropionat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per ml. Masukkan 4,0 ml larutan ini ke dalam vial yang sesuai dan tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal* hingga kadar beklometason dipropionat 0,7 mg per ml dan kadar testosteron propionat 0,6 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan 4,0 ml larutan ini ke dalam vial yang sesuai dan tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dan pompa yang dapat dijalankan pada tekanan kolom hingga 3500 psi. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: atur jumlah contoh yang disuntikkan dan parameter lainnya hingga puncak baku internal yang diperoleh lebih kurang 0,6 - 0,9 dari skala penuh. Waktu retensi beklometason dipropionat lebih kurang 6 menit dan testosteron propionat lebih kurang 10 menit; simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 5 dan 25 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg beklometason dipropionat, $C_{28}H_{37}ClO_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Beklometason Dipropionat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak beklometason dipropionat terhadap testosteron propionat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

EKSTRAK BELADONA Belladonna Extract

Ekstrak Beladona mengandung tidak kurang dari 1,15 g dan tidak lebih dari 1,35 g alkaloid Herba Beladona dalam setiap 100 g ekstrak.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFi*; [Perhatian *Hindari kontak.*] lakukan pengeringan pada suhu 120° selama 4 jam sebelum digunakan. *Homatropin Hidrobromida BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. *Skopolamin Hidrobromida BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 9,5 Larutkan 34,8 g kalium fosfat *dibasa P* dalam 900 ml air dan atur pH hingga 9,5 secara elektrometrik dengan penambahan *asam klorida 3 N* atau *natrium hidroksida 3 N*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah lebih kurang 40 mg *Homatropin Hidrobromida BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dengan lebih kurang 25 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) dan encerkan dengan asam yang sama sampai tanda. Larutan ini dibuat segar.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Skopolamin Hidrobromida BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dengan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) dan encerkan dengan asam yang sama sampai tanda (*Larutan A*). Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Atropin Sulfat BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dengan lebih kurang 25 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350), tambahkan 2,0 ml *Larutan A*, campur. Tambahkan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) sampai tanda. Larutan ini dibuat segar.

Blangko ekstraksi Masukkan lebih kurang 10 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) ke dalam corong pisah 60 ml. Lanjutkan menurut cara tertera pada *Larutan uji* dimulai dengan "kemudian tambahkan 15 ml *kloroform P*". Pada kromatogram blangko tidak ada gangguan atropin, skopolamin atau homatropin.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml dan tambahkan 40 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350). Panaskan pada suhu tidak lebih dari 45° dan aduk untuk mempercepat kelarutan. Saring melalui kertas saring ke dalam labu tentukur 100-ml. Cuci labu dan kertas saring dua kali, tiap kali dengan 20 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) hangat dan kumpulkan cairan cucian dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam corong pisah 60 ml, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, kemudian tambahkan 15 ml *kloroform P*, kocok kuat-kuat, biarkan memisah, buang lapisan kloroform. (Jika terbentuk emulsi, *kloroform P* diganti dengan campuran *kloroform P-isopropanol P* (10:3) pada seluruh prosedur ekstraksi). Tambahkan 15 ml *kloroform P*, ekstraksi lagi dan buang lapisan kloroform. Tambahkan 15 ml *Dapar fosfat pH 9,5* dan *natrium hidroksida 1 N* secukupnya hingga pH antara 9,0 dan 9,5. Tambahkan 15 ml *kloroform P*, kocok kuat-kuat dan biarkan lapisan memisah. Saring fase organik melalui 10 g *natrium sulfat anhidrat P* (lihat *Kesesuaian untuk Penetapan kadar alkaloid* seperti tertera pada *natrium sulfat anhidrat P*), yang sebelumnya telah dicuci dengan *kloroform P* dan ditempatkan pada corong berisi wol kaca ke dalam wadah yang sesuai. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*, kumpulkan fase organik, cuci natrium sulfat dan ujung corong dengan 5 ml *kloroform P*. Uapkan kumpulan fase organik pada tekanan rendah, pada suhu dibawah 45°, tambahkan 1 ml *kloroform P* dan campur hingga melarutkan alkaloid dan hati-hati saat membasahi bagian dalam dinding wadah.

Kurva baku Buat tiga *Larutan baku kurva* dengan cara sebagai berikut: Pipet ke dalam tiga corong pisah 60 ml yang berbeda masing-masing 1,0; 2,0 dan 3,0 ml *Larutan baku* dan tambahkan masing-masing 9,0; 8,0 dan 7,0 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350). Lanjutkan menurut cara tertera pada *Larutan uji*, dimulai dengan "tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*".

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,2 m x 4 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel

penyangga *SIAB*. Kondisikan kolom dengan cara seperti tertera pada *Kromatografi gas* dalam *Kromatografi <931>*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada lebih kurang 240°, 240° dan 215°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 65 ml per menit.

Kesesuaian sistem Suntikkan 6 - 10 kali larutan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Sistem analitik dinyatakan sesuai untuk *Penetapan kadar* jika simpangan baku relatif untuk perbandingan, R_A , dihitung dengan rumus:

$$100 \left(\frac{\text{Simpanganbaku}}{\text{perbandingan rata - rata}} \right)$$

tidak lebih dari 2,0%; resolusi, R antara a_H dan a_A tidak kurang dari 3 dan faktor ikutan diukur pada 5% tinggi puncak a_A : tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (5 - kurang 5 µl) *Larutan baku kurva*. Ukur luas puncak a_A , a_H dan a_S dari atropin (A), homatropin (H) dan skopolamin (S) secara berurutan, pada masing-masing kromatogram; dan hitung A_A dan A_S dengan rumus :

$$\left(\frac{a_A}{a_H} \right) \text{ dan } \left(\frac{a_S}{a_H} \right)$$

Gambar *kurva baku* dari harga R_A dan R_S terhadap jumlah dalam mg atropin dan skopolamin dalam larutan. (Perbandingan bobot molekul atropin dengan atropin sulfat anhidrat adalah 0,8551 dan perbandingan bobot molekul skopolamin dan skopolamin hidrobromida anhidrat adalah 0,7894). Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak dan hitung perbandingan luas seperti pada *Larutan baku kurva*. Hitung dari *Kurva baku* jumlah dalam mg atropin dan skopolamin dalam volume yang digunakan. Jumlahkan atropin dan skopolamin, dalam mg dan kalikan dengan angka 10, akan diperoleh bobot alkaloid dalam mg, dalam ekstrak yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu tidak lebih dari 30°.

TABLET EKSTRAK BELADONA

Belladonna Extract Tablet

Tablet Ekstrak Beladona mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% alkaloid Herba Beladona dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPF1*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [*Perhatian Hindari kontak.*] Lakukan pengeringan pada suhu 100° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Homatropin*

Hidrobromida BPF1; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. *Skopolamin Hidrobromida BPF1*; simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan .

Identifikasi Maserasi sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg alkaloid ekstrak beladona, dengan 20 ml air dan masukkan ke dalam corong pisah. Basakan larutan dengan *amonium hidroksida 6 N* dan ekstrasi dengan 50 ml *kloroform P*. Saring lapisan kloroform dan bagi dua sama banyak filtrat yang diperoleh, uapkan filtrat hingga kering. Lakukan pengujian sebagai berikut:

A. Pada sebagian residu kering, tambahkan 2 tetes *asam nitrat P*, uapkan di atas tangas air hingga kering dan tambahkan beberapa tetes *kalium hidroksida-etanol LP*: terjadi warna lembayung.

B. Pada sebagian residu yang lain, larutan dalam 1 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 120) dan tambahkan *emulsi Florida LP* tetes demi tetes sambil dikocok, hingga terbentuk endapan. Panaskan perlahan-lahan hingga endapan larut, biarkan dingin: terbentuk endapan tidak mengkilat.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku internal, larutan baku, Blangko ekstraksi, kurva baku, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Ekstrak Beladona*.

Larutan Uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 µg atropin dan 600 µg skopolamin, masukkan ke dalam corong pisah 60 ml, tambahkan 10,0 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) dan sonikasi hingga larut sebanyak mungkin. Lanjutkan menurut *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Herba Beladona*, dimulai dengan "tambahkan 1,0 ml *Larutan internal*".

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ekstrak Beladona*. Hitung jumlah dalam mg atropin dan skopolamin dalam serbuk tablet yang digunakan dengan menggunakan *Kurva baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

HERBA BELADONA

Belladonna Herbs

Herba Beladona adalah daun dan pucuk berbunga atau pucuk berbuah yang dikeringkan dari tanaman *Atropa belladonna* Linne', atau varietas *Acuminata* Royle ex

Lindley (Familia *Solanaceae*). Mengandung tidak kurang dari 0,35% alkaloid.

Pemerian Jika dibasahi, sedikit berbau seperti tembakau; rasa pahit dan pedas.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [Perhatian *Hindari kontak.*] Lakukan pengeringan pada suhu 100° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Homatropin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. *Skopolamin Hidrobromida BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Makroskopis Daun: Campuran potongan atau gumpalan daun, ranting kecil, bunga dan buah. Daun tipis dan rapuh, warna hijau muda hingga hijaupudar. Helai daun umumnya mempunyai panjang 5 - 25 cm dan lebar 4 - 12 cm, berbentuk bulat telur sampai bulat telur melebar, ujung meruncing, bagian tepi rata dan permukaannya sedikit berambut yang semakin lebat sepanjang urat daun; pada bekas patahan melintang terdapat bintik-bintik berwarna terang (sel hablur), yang terlihat dengan lensa. Tangkai daun pipih dan umumnya panjang hingga 4 cm. Bunga: Berbentuk lonceng memiliki 5 daun mahkota kecil, berbentuk cuping, warna keunguan, hingga ungu kekuningan, memudar hingga cokelat atau kuning kehitaman atau kuning; daun kelopak hijau berbentuk cuping. Benang sari: 5 epipetal dan indung telur menonjol, beruang ganda dengan sejumlah bakal biji. Buah: Hampir bulat, warna kuning gelap hingga cokelat kekuningan hingga merah kehitaman atau hitam; lebar hingga lebih kurang 12 mm, kadang-kadang berlekatan dengan kelopak berisi sejumlah biji berbentuk ginjal, pipih dengan lebar hingga lebih kurang 2 mm. Tangkai tumbuh menjadi lebih atau kurang rata, berlubang sewaktu muda berambut halus.

Mikroskopis Daun: Sel epidermis dinding antiklinal, agak berombak dan kutikula bergaris jelas. Stomata lebih banyak terdapat pada sel epidermis bawah dan dikelilingi 3 atau 4 sel tetangga, satu lebih kecil dari yang lain. Rambut penutup berupa sederet sel terdiri dari 1 - 6 sel. Rambut kelenjar pendek dengan 1 sel tangkai dan banyak sel kepala. Rambut kelenjar panjang terdiri satu deret sel tangkai dan satu sel kepala, terdapat pada kedua epidermis. Mesofil terdiri dari lapisan palisade parenkhim tunggal terdapat di bawah parenkhim bunga karang dengan sel menyebar berisi hablur bentuk pasir. Tulang tengah daun: Terdapat berkas pengikat bikolateral, kolenkhim di bawah sel epidermis atas dan sel-sel parenkhim tersebar dengan hablur bentuk pasir. Tangkai daun: Epidermis dengan kutikula bergaris dan beberapa rambut, endodermis jelas, serabut perisikel berupa berkas memanjang, dinding tipis, sedikit berkayu dan berkas pengangkut bikolateral berbentuk bulat, parenkhim korteks dan empulur diselingi dengan sel

hablur. Bunga: Daun kelopak memiliki banyak rambut kelenjar, tangkai terdiri dari 1 deret sel dengan 1-3 sel kepala. Mahkota: Epidermis dalam berpapil, epidermis luar dengan rambut kelenjar seperti pada kelopak. Serbuk sari: dalam larutan *kloral hidrat P*, bentuk hampir bulat, diameter lebih kurang 40 µm, trikolpat; pada eksin terdapat 3 alur dan deretan noktah berseling dengan rusuk. Buah: Epikarpium, sel epidermis poligonal. Dengan kutikula bergaris dan stomata; mesokarpium mengandung sel besar berisi kumpulan hablur kalsium oksalat berbentuk roset. Biji: Khas dengan epidermis besar, dinding sel berombak, menonjol pada dinding antiklinal.

Abu tidak larut dalam asam Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplicia <671>*.

Batang Batang dengan diameter lebih besar dari 10 mm: tidak lebih dari 3,0%.

Penetapan kadar

Larutan baku internal, Larutan baku, Blangko ekstraksi, Kurva baku, Sistem kromatografi dan Kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Ekstrak Beladona*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 g serbuk yang sebelumnya diserbukkan sampai agak halus, basahi dengan campuran 8 ml *amonium hidroksida P*, 10 ml *etanol P* dan 20 ml *eter P* dan ekstraksi dengan salah satu dari dua metode berikut ini. Bila perlu pekatkan ekstrak hingga 100 ml dengan cara diuapkan di atas tangas uap.

Metode I Masukkan serbuk yang telah dibasahi ke dalam selongsong ekstraksi dan maserasi selama satu malam dalam alat Soxhlet, kemudian ekstraksi dengan *eter P* selama 3 jam atau lebih, jika perlu hingga semua alkaloid terekstraksi sempurna.

Metode II Masukkan bahan yang telah dibasahi ke dalam perkolator kecil dan maserasi selama semalam. Perkolasi pelan-pelan dengan campuran *eter P-kloroform P* (3:1). Lanjutkan perkolasi hingga residu 3 - 4 ml perkolat terakhir, bila dilarutkan dalam larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70) dan ditambah dengan *raksa(II) iodida LP* tidak menunjukkan kekeruhan yang lemah. Masukkan perkolat ke dalam corong pisah dengan bantuan *eter P*. Ekstraksi lima kali, tiap kali dengan 15 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70), saring masing-masing ekstrak dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Cuci penyaring dengan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70) dan masukkan cairan cucian ke dalam labu tentukur. Tambahkan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70) sampai tanda. Encerkan 20,0 ml larutan ini dengan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70), hingga 100,0 ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam corong pisah 60 ml, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal* dan 15 ml *kloroform P*, kocok kuat-kuat, biarkan lapisan memisah dan buang lapisan kloroform. (Jika terbentuk emulsi, kloroform diganti campuran *kloroform P-isopropanol P* (10:3) pada seluruh proses ekstraksi). Tambahkan 15 ml

dapar fosfat pH 9,5 dan natrium hidroksida 1 N secukupnya hingga diperoleh pH antara 9,0 dan 9,5. Tambahkan 15 ml kloroform P, kocok kuat-kuat dan biarkan lapisan memisah. Saring fase organik ke dalam wadah yang sesuai, melalui corong bersumbat wol kaca, berisi 10 g natrium sulfat anhidrat P (seperti tertera pada Kesesuaian untuk penetapan kadar alkaloid dalam natrium sulfat anhidrat P) yang sebelumnya telah dicuci dengan kloroform P. Ekstraksi lagi dua kali, tiap kali dengan 15 ml kloroform P dan kumpulkan fase organik yang jernih. Cuci natrium sulfat dan ujung corong dengan 5 ml kloroform P. Uapkan kumpulan fase organik pada tekanan rendah pada suhu di bawah 45°, tambahkan 1 ml kloroform P dan campur untuk melarutkan alkaloid dan membasahi dinding bagian dalam.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Ekstrak Beladona* sampai kalimat "Hitung dari Kurva baku jumlah dalam mg atropin dan skopolamin dalam volume yang digunakan". Jumlahkan atropin dan skopolamin, dalam mg, kalikan dengan 50 hingga diperoleh bobot alkaloid dalam mg, dalam Herba Beladona yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, hindarkan dari cahaya matahari langsung dalam waktu lama. Simpan serbuk Herba Beladona dalam wadah tidak tembus cahaya.

BELERANG ENDAP **Sulfur Precipitated**

Sulfur [7704-34-9]
S

BA 32,06

Belerang Endap mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5%, S, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk amorf atau serbuk hablur renik; sangat halus; warna kuning pucat; tidak berbau dan tidak berasa.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam karbon disulfida; sukar larut dalam minyak zaitun; praktis tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Terbakar di udara membentuk belerang dioksida, yang dapat dikenal dari bau yang khas.

Keasamaan-kebasaan Kocok kuat-kuat 2,0 g zat dengan 10 ml air, saring; filtrat bereaksi netral terhadap lakmus P.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5 %.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Bentuk belerang lain Kocok 1,0 g zat dengan 5 ml karbon disulfida P: larut dengan cepat, kecuali sejumlah kecil zat yang tidak larut yang biasanya ada.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembakaran dengan Labu Oksigen* <501> menggunakan labu 1000 ml dan campuran 10 ml air dan 5,0 ml hidrogen peroksida LP sebagai cairan penyerap. Jika pembakaran telah sempurna isi labu dengan air, longgarkan sumbat dan bilas sumbat, pemegang contoh dan dinding labu dengan air dan buka sumbat. Panaskan labu sampai mendidih dan didihkan selama lebih kurang 2 menit. Dinginkan sampai suhu ruang dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N LV menggunakan indikator Fenolftalein LP. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 1,603 mg S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BENANG BEDAH TERABSORPSI **Absorbable Surgical Suture**

Benang Bedah Terabsorpsi adalah benang lentur, steril, terbuat dari kolagen mamalia sehat atau dari polimer sintetik. Benang yang dibuat dari polimer sintetik dapat berbentuk monofilamen atau multifilamen. Dapat diserap oleh jaringan mamalia hidup, tetapi dapat dibuat untuk memodifikasi resistensinya terhadap absorpsi. Diameter dan daya regang sesuai yang tertera pada etiket. Dapat dimodifikasi sesuai tubuh dan teksturnya. Dapat diimpregnasi atau diperlakukan dengan pelapisan, zat pelembut atau zat antimikroba yang sesuai dan dapat diberi warna dengan warna yang diizinkan sesuai dengan ketentuan yang berlaku. Benang kolagen dapat berupa benang biasa atau benang krom. Kedua tipe ini terdiri dari helaian kolagen yang diproses, tetapi benang krom diproses secara kimia atau fisika sedemikian rupa sehingga memberikan resistensi yang besar terhadap absorpsi dalam jaringan mamalia hidup.

Panjang Tidak kurang dari 95,0% dari panjang yang tertera pada etiket. Ukur panjang benang tanpa ditarik.

Diameter Lakukan penetapan menggunakan 10 benang seperti tertera dalam *Diameter Benang Bedah* <801>.

Benang kolagen Diameter rata-rata pengukuran 10 benang, tidak kurang 20 dari 30 pengukuran, berada dalam batas diameter rata-rata yang tertera pada *Tabel 1* untuk masing-masing ukuran. Tidak ada yang lebih kecil dari titik tengah rentang ukuran yang lebih kecil dari nomor sebelumnya atau lebih besar dari titik tengah rentang ukuran yang lebih besar dari nomor berikutnya.

Benang sintetik Diameter rata-rata benang yang diukur dengan toleransi seperti tertera pada *Tabel 2* untuk masing-masing ukuran. Tidak ada yang lebih kecil

dari titik tengah rentang ukuran yang lebih kecil dari nomor sebelumnya atau lebih besar dari titik tengah rentang ukuran yang lebih besar dari nomor berikutnya.

Daya regang Lakukan penetapan menggunakan tidak kurang dari 10 benang, seperti tertera pada uji *Daya Regang Benang Bedah* <781>.

Benang Kolagen Daya regang, ditetapkan sebagai daya minimum untuk tiap benang dan hitung daya regang rata-rata dari tiap satu lot, seperti tertera pada *Tabel 1*. Jika tidak lebih dari satu benang tidak memenuhi batas syarat masing-masing benang, ulangi pengujian menggunakan tidak kurang dari 20 benang lainnya; persyaratan uji dipenuhi jika tidak satupun dari benang lainnya berada di bawah batas masing-masing benang dan jika daya rata-rata semua benang yang diuji tidak lebih kecil dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Benang sintetik Daya regang minimum untuk tiap ukuran benang sintetik, dihitung sebagai daya regang rata-rata dari setiap lot, seperti tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 1 Benang Kolagen

| Ukuran FI | Nomor Ukuran | Batas diameter Rata-rata (mm) | | Daya regang tarikan simpul (Kgf) | |
|-----------|--------------|-------------------------------|----------|----------------------------------|------------------------------------|
| | | Minimal | Maksimal | Batas Rata-rata Minimal | Batas masing-masing benang Minimal |
| 9-0 | 0,4 | 0,040 | 0,049 | - | - |
| 8-0 | 0,5 | 0,050 | 0,069 | 0,045 | 0,025 |
| 7-0 | 0,7 | 0,070 | 0,099 | 0,07 | 0,055 |
| 6-0 | 1 | 0,10 | 0,149 | 0,18 | 0,10 |
| 5-0 | 1,5 | 0,15 | 0,199 | 0,38 | 0,20 |
| 4-0 | 2 | 0,20 | 0,249 | 0,77 | 0,40 |
| 3-0 | 3 | 0,30 | 0,339 | 1,25 | 0,68 |
| 2-0 | 3,5 | 0,35 | 0,399 | 2,00 | 1,04 |
| 0 | 4 | 0,40 | 0,499 | 2,77 | 1,45 |
| 1 | 5 | 0,50 | 0,599 | 3,80 | 1,95 |
| 2 | 6 | 0,60 | 0,699 | 4,51 | 2,40 |
| 3 | 7 | 0,70 | 0,799 | 5,90 | 2,99 |
| 4 | 8 | 0,80 | 0,899 | 7,00 | 3,49 |

Daya kait jarum benang bedah <780> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Zat warna yang dapat terekstraksi (bila benang berwarna) Buat larutan padanan yang sesuai zat warna yang dapat terekstraksi dari benang dengan mencampurkan larutan kolorimetri seperti tertera pada *Tabel 3* dan jika perlu, tambahkan air untuk memperoleh 10,0 bagian.

Timbang sejumlah benang setara dengan tidak kurang dari 250 mg, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang berisi 1,0 ml air untuk tiap 10 mg contoh. Tutup labu dan biarkan pada suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ selama 24 jam. Dinginkan, enaptuangkan air dari benang dan bandingkan dengan *Larutan padanan*: warna larutan yang diperoleh tidak lebih intensif dari *Larutan padanan*.

Senyawa kromium yang larut Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 5,0 ml

larutan yang digunakan pada *Zat warna yang dapat terekstraksi*, ke dalam tabung kecil. Masukkan ke dalam tabung serupa yang lain 5,0 ml larutan baku kalium bikromat dengan kadar 2,83 µg per ml. Pada kedua tabung tambahkan 2 ml larutan *difenilkarbasida P* dalam *etanol P* (1 dalam 100) dan 2 ml *asam sulfat 2 N*: warna yang terjadi tidak lebih intensif dari larutan baku.

Tabel 2 Benang sintetik

| Ukuran FI | Nomor Ukuran | Batas Diameter Rata-rata (mm) | | Daya regang Tarikan (Kgf) | regang Simpul (kecuali dinyatakan lain)* Batas rata-rata Minimal |
|-----------|--------------|-------------------------------|----------|---------------------------|---|
| | | Minimal | Maksimal | | |
| 12-0 | 0,01 | 0,001 | 0,009 | - | - |
| 11-0 | 0,1 | 0,010 | 0,019 | - | - |
| 10-0 | 0,2 | 0,020 | 0,029 | 0,025* | - |
| 9-0 | 0,3 | 0,030 | 0,039 | 0,050* | - |
| 8-0 | 0,4 | 0,040 | 0,049 | 0,07 | - |
| 7-0 | 0,5 | 0,050 | 0,069 | 0,14 | - |
| 6-0 | 0,7 | 0,070 | 0,099 | 0,25 | - |
| 5-0 | 1 | 0,10 | 0,149 | 0,68 | - |
| 4-0 | 1,5 | 0,15 | 0,199 | 0,95 | - |
| 3-0 | 2 | 0,20 | 0,249 | 1,77 | - |
| 2-0 | 3 | 0,30 | 0,339 | 2,68 | - |
| 0 | 3,5 | 0,35 | 0,399 | 3,90 | - |
| 1 | 4 | 0,40 | 0,499 | 5,08 | - |
| 2 | 5 | 0,50 | 0,599 | 6,35 | - |
| 3 dan 4 | 6 | 0,60 | 0,699 | 7,29 | - |
| 5 | 7 | 0,70 | 0,799 | - | - |

* Daya regang yang dinyatakan pada ukuran FI diukur pada regangan maksimum

Tabel 3 Larutan Padanan

| Warna benang (warna yang dapat terekstraksi) | Tiap bagian per 10 bagian volume jumlah | | |
|--|---|-------------------|---------------------|
| | Kobalt(II) klorida | Besi(III) klorida | Tembaga (II) sulfat |
| | LK | LK | LK |
| Kuning cokelat | 0,2 | 1,2 | - |
| Merah muda-merah | 1,0 | - | - |
| Hijau biru | - | - | 2,0 |
| Ungu | 1,6 | - | 8,4 |

Wadah dan penyimpanan Dalam keadaan kering atau dalam cairan, disimpan menggunakan wadah yang dapat mempertahankan sterilitas sampai kemasan dibuka. Sejumlah wadah dapat ditempatkan dalam satu kotak. [Catatan jika benang dikemas menggunakan cairan, lakukan pengukuran dari keempat cara pengujian pertama seperti tersebut di atas dalam 2 menit setelah dikeluarkan dari cairan.]

BENANG BEDAH TIDAK TERABSORPSI Non Absorbable Surgical Suture

Benang Bedah Tidak Terabsorpsi adalah benang lentur dari bahan dengan resistensi yang sesuai terhadap jaringan hidup binatang menyusui. Bentuk benang dapat monofilamen atau multifilamen. Jika benang multifilamen tiap filamen digabung dengan cara

memintal, memilin, menganyam atau merupakan gabungan semuanya dan dapat steril atau tidak steril. Diameter dan daya regang sesuai dengan ukuran yang tertera pada etiket, dalam batas-batas tertentu. Dapat dimodifikasi tergantung dari bentuk dan tekstur atau untuk mengurangi kapilaritas dan dapat dikelantang dengan diberi pemutih yang sesuai, diimpregnasi atau dilapis, diberi pelembut atau antimikroba. Bila diberi warna harus menggunakan zat warna yang diperbolehkan.

Benang bedah tidak terabsorpsi dikelompokkan sebagai berikut: *Kelompok I*, benang sutera atau sintetik monofilamen dipilin atau dianyam, lapisan tidak mempengaruhi ketebalan (misal: sutera dianyam, polyester atau nilon; monofilamen nilon atau polipropilen). *Kelompok II*, benang dari katun atau linen atau benang sintetik, lapisan mempengaruhi ketebalan, tetapi tidak menambah kekuatan (misal: benang sutera asli). *Kelompok III*, benang terdiri dari kawat logam monofilamen atau multifilamen

| Ukuran FI | Nomor ukuran | Batas diameter rata-rata (mm) | | Batas daya regang rata-rata tarikan simpul dalam Kgf (kecuali dinyatakan lain)* | | |
|-----------|--------------|-------------------------------|----------|---|---------------------|----------------------|
| | | Minimal | Maksimal | Kelompok I Minimal | Kelompok II Minimal | Kelompok III Minimal |
| 12-0 | 0,01 | 0,001 | 0,009 | 0,001+ | - | 0,002+ |
| 11-0 | 0,1 | 0,010 | 0,019 | 0,006+ | 0,005+ | 0,02+ |
| 10-0 | 0,2 | 0,020 | 0,029 | 0,019+ | 0,014+ | 0,06+ |
| 9-0 | 0,3 | 0,030 | 0,039 | 0,043+ | 0,029+ | 0,07+ |
| 8-0 | 0,4 | 0,040 | 0,049 | 0,06 | 0,04 | 0,11 |
| 7-0 | 0,5 | 0,050 | 0,069 | 0,11 | 0,06 | 0,16 |
| 6-0 | 0,7 | 0,070 | 0,099 | 0,20 | 0,11 | 0,27 |
| 5-0 | 1 | 0,10 | 0,149 | 0,40 | 0,23 | 0,54 |
| 4-0 | 1,5 | 0,15 | 0,199 | 0,60 | 0,46 | 0,82 |
| 3-0 | 2 | 0,20 | 0,249 | 0,96 | 0,66 | 1,36 |
| 2-0 | 3 | 0,30 | 0,339 | 1,44 | 1,02 | 1,80 |
| 0 | 3,5 | 0,35 | 0,399 | 2,16 | 1,45 | 3,40+ |
| 1 | 4 | 0,40 | 0,499 | 2,72 | 1,81 | 4,76+ |
| 2 | 5 | 0,50 | 0,599 | 2,52 | 2,54 | 5,90+ |
| 3 dan 4 | 6 | 0,60 | 0,699 | 4,88 | 3,68 | 9,11+ |
| 5 | 7 | 0,70 | 0,799 | 6,16 | - | 11,4+ |
| 6 | 8 | 0,80 | 0,899 | 7,28 | - | 13,6+ |
| 7 | 9 | 0,90 | 0,999 | 9,04 | - | 15,9+ |
| 8 | 10 | 1,00 | 1,099 | - | - | 18,2+ |
| 9 | 11 | 1,10 | 1,199 | - | - | 20,5+ |
| 10 | 12 | 1,20 | 1,299 | - | - | 22,8 + |

* Batas daya regang pada tarikan simpul digunakan untuk Benang bedah tidak terabsorpsi yang telah disterilkan. Untuk benang bedah Kelompok I dan II yang tidak steril batasannya 25% lebih tinggi.

+ Daya regang untuk ukuran lebih kecil dari ukuran FI 8 - 0 (nomor ukuran 0,4) diukur dengan menarik lurus. Daya regang untuk ukuran lebih besar dari ukuran FI 2 - 0 (nomor ukuran 0,3) dari monofilamen Benang Bedah Tidak Terabsorpsi Kelompok III diukur dengan menarik lurus.

Daya regang kawat perak memenuhi syarat Benang bedah Kelompok I, diuji dengan cara yang sama dengan Benang bedah Kelompok II.

Panjang Tidak kurang dari 95,0% dari panjang yang tertera pada etiket. Ukur panjang benang pada permukaan rata tanpa ditarik.

Diameter Lakukan penetapan menggunakan 10 benang seperti tertera pada *Diameter Benang Bedah* <801>. Diameter rata-rata benang yang diukur berada dalam toleransi tertentu, tercantum dalam tabel untuk ukuran yang tertera pada etiket. Dalam hal benang dianyam atau dipilin, diameter yang diamati, tidak ada yang lebih kecil dari titik tengah rentang ukuran yang lebih kecil dari nomor sebelumnya atau lebih besar dari titik rentang ukuran yang lebih besar dari nomor berikutnya.

Daya regang Lakukan penetapan menggunakan tidak kurang dari 10 benang seperti tertera pada *Daya Regang Benang bedah* <781>. Daya regang rata-rata tidak kurang dari batas pada tabel berikut untuk kelompok dan ukuran yang tertera pada etiket

Daya Kait Jarum Benang Bedah <780> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Zat warna yang dapat terekstraksi (bila benang berwarna) Lakukan seperti tertera pada *Zat warna* yang dapat terekstraksi pada Benang bedah terabsorpsi, tetapi biarkan pada suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ selama 24 jam, tutup labu dengan corong pendek, panaskan isi labu pada titik didih selama 15 menit, dinginkan dan jika perlu volume yang hilang karena penguapan diganti dengan penambahan air.

Wadah dan penyimpanan Benang tidak steril disimpan dalam wadah tertutup rapat. Benang steril disimpan dalam keadaan kering atau dalam cairan menggunakan wadah yang dapat mempertahankan sterilitas sampai kemasan dibuka. Sejumlah wadah dapat ditempatkan dalam satu kotak.

[Catatan Jika benang dikemas menggunakan cairan, lakukan pengukuran dari keempat cara pengujian pertama seperti di atas dalam 2 menit setelah dikeluarkan dari cairan.]

BENTONIT

Bentonite

Bentonit [1302-78-9]

Bentonit adalah koloidal alam dari aluminium silikat terhidrasi.

Pemerian Serbuk sangat halus bebas dari butiran kasar; warna kekuningan pucat sampai krem atau keabu-abuan; tidak berbau; rasa agak seperti tanah; higroskopis.

Kelarutan Tidak larut dalam air, tetapi mengembang sampai hampir dua belas kali volume jika ditambah air; tidak larut dan tidak mengembang dalam pelarut organik.

Identifikasi Tambahkan sedikit demi sedikit 2 g serbuk ke dalam 100 ml air sambil dikocok kuat. Biarkan selama 12 jam agar terhidrasi sempurna. Masukkan 2 ml campuran yang diperoleh di atas kaca objek yang sesuai, biarkan mengering pada suhu ruang sampai terbentuk selaput. Letakkan kaca objek di atas etilen glikol dengan permukaan bebas di dalam desikator vakum. Vakumkan desikator dan tutup kran sehingga desikator jenuh etilen glikol. Biarkan selama 12 jam, catat pola difraksi sinar-X seperti tertera pada *Difraksi Sinar-X* <811> dan hitung harga d : puncak terbesar sesuai dengan harga d antara 15,0 - 17,2 satuan Angstrom. Siapkan secara acak serbuk bentonit, catat pola difraksi sinar-X dan tetapkan harga d pada rentang antara 1,48 - 1,54 satuan Angstrom: puncak terletak antara 1,492 - 1,504 satuan Angstrom.

Batas mikroba <51> Tidak mengandung *Escherichia coli*.

pH <1071> Antara 9,5 dan 10,5; lakukan penetapan dengan mendispersikan 4,0 g zat dalam 200 ml air sambil dikocok kuat untuk memudahkan pembasahan.

Susut pengeringan <1121> Antara 5,0% dan 8,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Arsen <321> Tidak lebih dari 5 bpj.

Larutan uji Masukkan 8,0 g zat ke dalam gelas piala 250 ml yang mengandung 100 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 25), campur dengan kaca arloji dan dididihkan dengan hati-hati selama 15 menit, dengan sekali diaduk, untuk mencegah terbentuknya busa yang berlebihan. Saring beningan panas melalui kertas saring aliran cepat ke dalam labu tentukur 200-ml, cuci empat kali, tiap kali dengan 25 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 25) panas, kumpulkan cucian ke dalam labu tentukur. Dinginkan kumpulan filtrat hingga suhu ruang, tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 25) sampai tanda.

Prosedur Gunakan 25 ml alikuot. Serapan yang disebabkan oleh setiap warna merah dari *Larutan uji* tidak lebih dari serapan yang dihasilkan oleh 5,0 ml Larutan baku (5 μg As) yang diperlakukan dengan pereaksi dan cara yang sama.

Timbal <401> Tidak lebih dari 40 bpj.

[Catatan Jika perlu Larutan baku dan Larutan uji dapat dimodifikasi untuk memperoleh larutan dengan kadar yang sesuai dengan linearitas dan rentang kerja alat.]

Larutan baku Pada saat digunakan, encerkan 3,0 ml Larutan persediaan timbal(II) nitrat seperti tertera pada Uji Batas Logam Berat <371> dengan air hingga 100 ml. Tiap ml Larutan baku mengandung setara dengan 3 μg timbal.

Larutan uji Masukkan 3,75 g zat ke dalam gelas piala 250 ml yang mengandung 100 ml larutan *asam klorida P*

(1 dalam 25), aduk, tutup dengan kaca arloji dan dididihkan selama 15 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, saring melalui kertas saring aliran cepat ke dalam gelas piala 400 ml. Cuci penyaring empat kali, tiap kali dengan 25 ml air panas, kumpulkan ekstrak dengan pendidihan perlahan-lahan hingga mendekati 20 ml. Jika timbul endapan, tambahkan 2 - 3 tetes *asam nitrat P*, panaskan hingga mendidih dan dinginkan hingga suhu ruang. Saring ekstrak pekat melalui kertas saring aliran cepat ke dalam labu tentukur 50-ml. Masukkan sisa isi dari gelas piala ke dalam labu tentukur melalui kertas saring dengan bantuan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 284 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu timbal tabung katode deuterium dengan koreksi latar belakang dan pembakar bercelah tunggal menggunakan nyala pengoksidasi udara dan asetilen. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Pembentukan gel Campur 6 g zat dengan 300 mg *magnesium oksida P*. Masukkan campuran ini sedikit demi sedikit ke dalam 200 ml air di dalam blender dengan kapasitas 500 ml. Campur selama 5 menit pada kecepatan tinggi, pindahkan 100 ml campuran ke dalam gelas ukur 100 ml dan biarkan tanpa diganggu selama 24 jam: tidak lebih dari 2 ml beningan timbul pada permukaan.

Daya mengembang Ke dalam 100 ml air di dalam gelas ukur bersumbat dengan kapasitas 100 ml, tambahkan 2 g zat sedikit demi sedikit ke permukaan air dan biarkan tiap bagian mengendap sebelum penambahan berikutnya. Massa pada dasar perlahan-lahan mengembang hingga pada akhir periode 2 jam, volume tidak kurang dari 24 ml.

Derajat halus serbuk Taburkan 2 g zat di atas 20 ml air di dalam lumpang. Biarkan mengembang, dispersikan dengan alu dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Tuang suspensi melalui pengayak baku nomor 200 dan cuci pengayak dengan air. Tidak ada butiran kasar yang jatuh pada saat jari-jari digosokkan pada kawat pengayak.

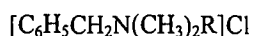
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BENZALKONIUM KLORIDA

Benzalkonium Chloride

Alkilbenzildimetilamonium klorida [8001-54-5]

Benzalkonium Klorida adalah campuran alkilbenzildimetilamonium klorida dengan rumus umum:



R adalah campuran alkil, termasuk semua atau beberapa gugus dimulai dengan n-C₈H₁₇ sampai ke homolog lebih

tinggi, dengan bagian utama n-C₁₂H₂₅, n-C₁₄H₂₉ dan n-C₁₆H₃₃. Pada zat anhidrat, kadar homolog n-C₁₂H₂₅ tidak kurang dari 40,0% dan kadar dari homolog n-C₁₄H₂₉ tidak kurang dari 20,0%, dari kandungan total alkilbenzildimetilamonium klorida. Jumlah komponen homolog n-C₁₂H₂₅, n-C₁₄H₂₉ tidak kurang dari 70,0%, dari kandungan total alkilbenzildimetilamonium klorida. Kandungan total alkilbenzildimetilamonium klorida sisa pemijaran, tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih 103,0%, [C₆H₅CH₂N(CH₃)₂R]Cl, bobot molekul rata-rata 360.

Pemerian Gel kental atau potongan seperti gelatin; putih atau kekuningan. Biasanya berbau aromatik lemah. Larutan dalam air berasa pahit, jika dikocok sangat berbusa dan biasanya sedikit alkali.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol; bentuk anhidrat mudah larut dalam benzen dan agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Benzalkonium klorida BPFI*; setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Pada larutan zat (1 dalam 100) tambahkan *asam nitrat 2 N* atau *raksa(II) klorida LP*: terbentuk endapan putih yang larut dalam *etanol P*.

B. Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 1 ml *asam sulfat P*, tambahkan 100 mg *natrium nitrat P*, panaskan di atas tangas air hingga 10 ml, tambahkan 500 mg *serbuk zink P* dan hangatkan di atas tangas uap selama 5 menit. Pada 2 ml beningan tambahkan 1 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 20), dinginkan dalam air es, kemudian tambahkan 3 ml larutan *2-naftol P* dalam 10 ml *amonium hidroksida 6 N*: terjadi warna merah jingga.

C. Larutan dalam campuran air dan *etanol P* volume sama, menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <103 l> *Metode I* Tidak lebih dari 15,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%.

Zat tidak larut dalam air Larutan zat (1 dalam 10) tidak menunjukkan kekeruhan dan zat tak larut.

Amina asing Pada 5 ml larutan zat (1 dalam 50) tambahkan 3 ml *natrium hidroksida 1 N*: tidak terbentuk endapan. Panaskan hingga mendidih: tidak terbentuk uap amina.

Perbandingan komponen alkil

Fase gerak Buat campuran *natrium asetat 0,1 M* dengan *asam asetat glasial P*, atur pH hingga 5,0. Campur 55 bagian larutan ini dengan 45 bagian *asetanonil nitril P*, saring dan awaudarakan. Kadar *asetonitril*

bervariasi antara 40 - 60 bagian hingga memenuhi *Kesesuaian sistem*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Benzalkonium Klorida BPF1*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan dalam labu tertukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tertukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; jumlah lempeng teoritis puncak C_{12} tidak kurang dari 1000, resolusi antara puncak C_{12} dan C_{14} tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk puncak C_{12} .

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. Puncak-puncak homolog dapat diketahui dengan membandingkan waktu retensi. Hitung persentase amonium kuarterner homolog dengan rumus:

$$100 \left(\frac{A}{B} \right)$$

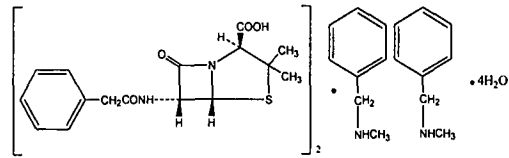
A adalah hasil perkalian luas homolog C_{10}, C_{12}, C_{14} dan C_{16} berturut-turut adalah 312, 340, 368 dan 396.

Penetapan kadar alkibenzildimetilamonium klorida total Timbang saksama setara dengan lebih kurang 500 mg benzalkonium klorida anhidrat dan masukkan dengan bantuan 35 ml air ke dalam corong pisah 250 ml bersumbat kaca yang berisi 25 ml kloroform *P*. Tambahkan 10,0 ml larutan kalium iodida *P* (1 dalam 20) yang dibuat segar, kocok dan biarkan memisah, buang lapisan kloroform. Cuci lapisan air tiga kali, tiap kali dengan 10 ml kloroform *P* dan buang lapisan kloroform. Masukkan lapisan air ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml bersumbat kaca dan bilas corong pisah tiga kali, tiap kali dengan 5 ml air. Tambahkan 40 ml asam klorida *P* dingin ke dalam labu, campur dan titrasi dengan kalium iodat 0,05 M *LV* hingga larutan berwarna coklat muda. Tambahkan 5 ml kloroform *P* ke dalam labu dan kocok kuat. Lanjutkan titrasi tetes demi tetes, kocok tiap kali penambahan hingga lapisan kloroform menjadi tidak berwarna dan lapisan air menjadi kuning terang. Lakukan penetapan blangko, menggunakan 20 ml air. Perbedaan antara dua titrasi menyatakan jumlah kalium iodat yang setara bobot benzalkonium klorida yang digunakan.

Tiap ml kalium iodat 0,05 M setara dengan 36,0 mg benzalkonium klorida

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BENZATIN BENZILPENISILIN Benzatin Penisilin G Benzilpenicillin Benzathine



Asam (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimetil-7-okso-6-(2-fenilasetamido)-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat senyawa dengan *N,N'*-dibenziletildiamina (2:1), tetrahidrat [41372-02-5]

$C_{48}H_{56}N_6O_8S_2 \cdot 4H_2O$

BM 981,19

Anhidrat [1538-09-6]

BM 909,13

Benzatin Benzilpenisilin mempunyai potensi tidak kurang dari 1090 unit Benzilpenisilin dan tidak lebih dari 1272 unit Benzilpenisilin per mg.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak barbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding Kalium Benzilpenisilin *BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Benzatin Benzilpenisilin *BPF1*; tidak boleh dikeringkan, sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,05% dalam metanol *P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Benzatin Benzilpenisilin *BPF1*; daya serap pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm antara 85,0% dan 110,0% dari Benzatin Benzilpenisilin *BPF1*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg zat dalam 50 ml etanol mutlak *P* dan tambahkan 50 ml air.

Air <1031> *Metode I* Antara 5,0% dan 8,0%.

Kandungan benzilpenisilin Antara 61,3% dan 71,6%, $C_{16}H_{18}N_2O_4S$; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Penisilin G* <661>. Timbang saksama lebih kurang 40 mg Kalium Benzilpenisilin *BPF1*, masukkan ke dalam labu tertukur 50-ml, yang berisi 10 ml asetonitril *P*, kemudian tambahkan 5 ml metanol *P* untuk melarutkan. Segera encerkan dengan dapar fosfat 0,05 M *pH* 6 sampai tanda (*Larutan baku*). *Larutan uji* dibuat dengan cara yang sama menggunakan 53 mg zat yang ditimbang saksama.

Kandungan benzatin Antara 24,0% dan 27,0%, dihitung terhadap zat anhidat; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, tambahkan 30 ml larutan jenuh *natrium klorida P* dan 10 ml *natrium hidroksida 5 N*, ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 50 ml *eter P*. Cuci kumpulan ekstrak eter tiga kali, tiap kali dengan 10 ml air. Ekstraksi kumpulan air cucian dengan 25 ml *eter P* dan tambahkan ke dalam ekstrak eter yang telah dicuci dengan air. Uapkan hingga volume lebih kurang 5 ml, tambahkan 2 ml *etanol mutlak P* dan uapkan hingga kering. Larutan residu dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 ml *p-naftolbenzein LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 12,02 mg benzatin (C₁₆H₂₀N₂)

Penetapan kadar

Larutan baku Buat *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri <521>* menggunakan *Kalium Benzilpenisilin BPFi*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *natrium hidroksida 1 N* hingga kadar lebih kurang 2000 unit Benzilpenisilin per ml. Pipet 2 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat kaca.

Larutan blangko Timbang saksama sejumlah Benzatin Benzilpenisilin BPFi. Suspensikan dalam *Dapar nomor 1* hingga kadar lebih kurang 2000 unit Benzilpenisilin per ml. Pipet 2 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat kaca.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri <521>*, hilangkan penambahan *natrium hidroksida 1,0 N* pada *Larutan Uji* pada waktu melakukan inaktivasi dan titrasi dan gunakan larutan blangko sebagai ganti *Larutan Uji* pada penetapan blangko. Hitung potensi dalam unit Benzilpenisilin per mg dengan rumus:

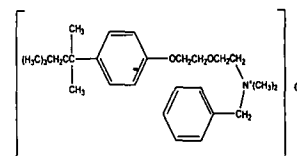
$$\left(\frac{F}{2D}\right)(B - I)$$

D adalah kadar *Larutan uji* dalam mg per ml, dihitung terhadap bobot Benzatin Benzilpenisilin yang digunakan dan memperhitungkan pengencerannya.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BENZETONIUM Klorida

Benzethonium Chloride



Benzildimetil[2-[2-[p-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoksi]etoksi]etil]amonium klorida [121-54-0]

C₂₇H₄₂ClNO₂

BM 448,09

Benzetonium Klorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, C₂₇H₄₂ClNO₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur; putih; bau lemah; larutan (1 dalam 100) bereaksi agak basa terhadap *lakmus P*.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembandingan Benzetonium Klorida BPFi.

Identifikasi

A. Pada 1 ml larutan zat (1 dalam 100) tambahkan 2 ml *etanol P*; 0,5 ml *asam nitrat 2 N* dan 1 ml *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih, yang tidak larut dalam *asam nitrat 2 N*, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Benzetonium Klorida BPFi*.

Jarak lebur <1021> Antara 158° dan 163°; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa amonium Pada 5 ml larutan zat (1 dalam 50) tambahkan 3 ml *natrium hidroksida 1 N*, panaskan sampai mendidih: tidak tercium bau amoniak.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 75 ml air dalam labu bersumbat kaca 250 ml, tambahkan 0,4 ml larutan *biru bromofenol P* (1 dalam 2000), 10 ml *kloroform P* dan 1,0 ml *natrium hidroksida 1 N*. Titrasi dengan *natrium tetrafenilboron 0,02 M LV* hingga warna biru hilang dari lapisan kloroform. Mendekati titik akhir lanjutkan titrasi tetes demi tetes, kocok kuat tiap kali penambahan titran.

Tiap ml *natrium tetrafenilboron 0,02 M* setara dengan 8,962 mg C₂₇H₄₂ClNO₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

BENZIL ALKOHOL

Benzyl Alcohol

Benzil alkohol [100-51-6]

C₇H₈O

BM 108,14

Benzil Alkohol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₇H₈O.

Pemerian Cairan tidak berwarna; bau aromatik lemah; rasa membakar tajam. Mendidih pada suhu 206° tanpa penguraian. Netral terhadap lakmus.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol 50%; bercampur dengan etanol, dengan eter dan dengan kloroform.

Identifikasi Tambahkan 2 atau 3 tetes zat ke dalam 5 ml larutan kalium permanganat P (1 dalam 20) dan asamkan dengan asam sulfat 2 N; tercium bau benzaldehida.

Bobot jenis <981> Antara 1,042 dan 1,047.

Indeks bias <1001> Antara 1,539 dan 1,541; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: uapkan 25 ml dalam krus yang sesuai dan pijarkan hingga bobot tetap.

Keasaman Netralkan 50 ml etanol P yang mengandung 1 ml *Fenolftalein LP* dengan natrium hidroksida 0,1 N. Larutkan 10 ml zat dalam 10 ml etanol P yang telah dinetralkan dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N; tidak lebih dari 1,0 ml.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1 mg zat; lakukan penetapan sebagai berikut: uapkan 2,0 g zat sampai kering di atas tangas air dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam. Dinginkan dalam desikator dan timbang.

Senyawa terhalogenisasi dan halida Tidak lebih dari 0,03% sebagai Cl. [Catatan Semua alat kaca yang digunakan pada prosedur ini harus bebas klorida dengan merendam semalam dalam campuran air dan asam nitrat (1:1), bilas dengan air dan simpan dalam keadaan penuh air.]

Larutan baku Timbang saksama natrium klorida P, larutkan dalam dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap hingga kadar 0,0132 mg per ml.

Larutan uji Larutkan 6,7 g zat dalam 50 ml etanol P, encerkan dengan air hingga 100,0 ml. Pada 10,0 ml larutan ini tambahkan 7,5 ml natrium hidroksida 2 N dan 0,125 g nikel aluminium katalis P dan panaskan

campuran dalam labu Erlenmeyer di atas tangas air selama 10 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, saring, kumpulkan filtrat dalam labu tentukur 25-ml. Cuci tiga kali, tiap kali dengan 2 ml etanol P, encerkan kumpulan filtrat dan cucian dengan air sampai tanda.

Larutan blangko Buat seperti tertera pada *Larutan uji*, tanpa penambahan benzil alkohol.

Larutan besi(III) amonium sulfat Kocok 30,0 g *besi(III) amonium sulfat P* dengan 40 ml asam nitrat P, encerkan dengan air hingga 100 ml. Sentrifus atau saring jika perlu hingga diperoleh larutan jernih.

Prosedur Pipet secara terpisah ke dalam 4 labu tentukur 25-ml masing-masing 10,0 ml *Larutan uji*; 10,0 ml *Larutan baku*; 10,0 ml *Larutan blangko* dan 10,0 ml air. Pada tiap labu tambahkan 5,0 ml *Larutan besi(III) amonium sulfat*, campur dan tambahkan tetes demi tetes sambil digoyang 2 ml asam nitrat P dan 5,0 ml larutan *raksa(II) tiosianat P* dalam etanol mutlak P (0,3 dalam 100). Kocok, encerkan isi tiap wadah dengan air sampai tanda dan biarkan larutan dalam tangas es pada suhu 20° selama 15 menit. Ukur serapan larutan yang dibuat dari *Larutan uji* terhadap larutan yang dibuat dari *Larutan blangko* dan ukur serapan larutan yang dibuat dari larutan baku terhadap larutan yang dibuat dari air masing-masing pada panjang gelombang 460 nm. Serapan *Larutan uji* tidak boleh lebih besar dari *Larutan baku*.

Benzaldehida Tidak lebih dari 0,20%. Lakukan penetapan sebagai berikut:

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P (62:38) saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan dalam asetonitril P yang mengandung lebih kurang 0,2 mg metilparaben per ml.

Larutan baku induk Buat larutan dalam asetonitril P mengandung 0,200 mg benzaldehida per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku induk* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan asetonitril P sampai tanda.

Larutan uji Pipet 2 ml zat uji dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100 ml, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak benzil alkohol dan metilparaben tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif dari perbandingan respons puncak 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. Waktu retensi relatif benzil alkohol, metilparaben dan benzaldehida berturut-turut lebih kurang 0,6; 0,7 dan 1,0. Hitung persentase benzaldehida dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons benzaldehida terhadap metilparaben yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode I Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 900 mg zat, tambahkan 15,0 ml campuran *piridin P-anhidrida asetat P* (7:1) dan refluks di atas tangas air selama 30 menit. Dinginkan, tambahkan 25 ml air, 5 tetes larutan *Fenolftalein P* dalam *piridin P* (1 dalam 100) dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase C_7H_8O dengan rumus:

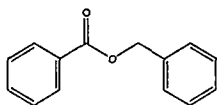
$$10,81 N \left(\frac{V_B - V_U}{W} \right)$$

V_U dan V_B berturut-turut adalah jumlah ml *natrium hidroksida 1 N LV* yang digunakan untuk titrasi zat dan blangko; W adalah bobot dalam g zat yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

BENZIL BENZOAT

Benzyl Benzoate



Benzil benzoat [120-51-4]

$C_{14}H_{12}O_2$

BM 212,24

Benzil Benzoat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{14}H_{12}O_2$.

Pemerian Cairan seperti minyak, jernih; tidak berwarna; bau sedikit aromatis; menimbulkan rasa tajam membakar lidah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam gliserol; bercampur dengan etanol, dengan kloroform dan dengan eter.

Baku pembanding *Benzil Benzoat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, ampul yang telah dibuka disimpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Benzil Benzoat BPFI*.

Bobot jenis <981> Antara 1,116 dan 1,120.

Suhu beku <1101> Tidak lebih rendah dari 18,0°. Pembekuan dapat dipicu dengan penambahan sedikit fragmen benzil benzoat yang telah dibekukan, bila suhu telah mencapai suhu beku yang diperkirakan.

Indeks bias <1001> Antara 1,568 dan 1,570; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Aldehida Tidak lebih dari 0,05% dihitung sebagai benzaldehida; lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan 10,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml yang berisi 50 ml *etanol P* dan 5 ml larutan *hidroksilamin hidroklorida P* (3,5 dalam 100) campur, diamkan selama 10 menit. Tambahkan 1 ml *biru bromfenol LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga titik akhir hijau muda. Lakukan penetapan blangko: volume *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml.

Keasaman Tambahkan 2 tetes *Fenolftalein LP* pada 25 ml *etanol P* dan tambahkan *natrium hidroksida 0,020 N* hingga terjadi warna merah muda. Kemudian tambahkan 5,0 g zat, campur. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 1,5 ml untuk terjadi warna merah muda kembali.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang dilengkapi dengan pendingin refluks, tambahkan 50,0 ml *kalium hidroksidaetanol 0,5 N LV* dan refluks selama 1 jam. Dinginkan, tambahkan *Fenolftalein LP*, titrasi dengan *asam klorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titrisasi residual* dalam *Titrimetri <711>*.

Tiap ml kalium hidroksidaetanol 0,5 N setara dengan 106,1 mg $C_{14}H_{12}O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, terisi penuh dan hindarkan dari panas berlebih.

GEL BENZOIL PEROKSIDA

Benzoyl Peroxide Gel

Gel Benzoil Peroksida adalah Benzoil Peroksida dalam dasar gel yang sesuai. Mengandung benzoil peroksida,

C₁₄H₁₀O₄, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian gel; putih; lunak; bau khas.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 2,8 dan 6,6.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P* (1000:1), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *air-asam asetat glasial P* (1000:1), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Buat larutan *asam benzoat P* dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 500 µg per ml.

Larutan baku 2 Buat larutan *etil benzoat P* dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan baku 3 Buat larutan *benzaldehid P* dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan baku 4 Buat larutan *benzoil peroksida hidrat P* dalam *asetonitril P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 40 µg benzoil peroksida anhidrat per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 100 mg benzoil peroksida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *asetonitril P*, kocok kuat hingga terdispersi, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *asetonitril P* yang mengandung lebih kurang 100 µg *asam benzoat P* dan 60 µg *metilparaben P* per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0 | 18 | 82 | Kesetimbangan |
| 0-20 | 18→60 | 82→40 | Gradien Linier |
| 20-30 | 60 | 40 | Isokratik |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam benzoat dan metilparaben tidak kurang dari 2,0 dan faktor ikutan puncak asam benzoat dan metilparaben tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) semua *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Setiap respons puncak dari *Larutan uji* yang sesuai dengan asam benzoat, etil benzoat dan benzaldehid tidak lebih besar dari respons puncak utama yang diperoleh dari *Larutan baku 1* (25%), *Larutan baku 2* (1%), dan *Larutan baku 3* (1%). Respons puncak lain selain puncak utama benzoil peroksida, asam benzoat, etil benzoat, benzaldehid, metilparaben, propilparaben dan puncak pelarut yang diperoleh dari *Larutan uji*, tidak lebih besar dari *Larutan baku 4* (2%); jumlah respons puncak dari semua cemar selain asam benzoat, etil benzoat dan benzaldehid tidak lebih besar dari *Larutan baku 4* (2%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* dan air (lebih kurang 5 dalam 10), hingga waktu retensi etil benzoat dan benzoil peroksida berturut-turut lebih kurang 7 dan 14 menit.

Larutan baku internal Larutkan etil benzoat dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 3,6 mg per ml.

Larutan baku Masukkan sejumlah benzoil peroksida hidrat yang baru ditetapkan kadarnya seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Benzoil Peroksida Hidrat* ke dalam Erlenmeyer bersumbat kaca yang telah ditimbang saksama dan timbang kembali untuk mendapatkan bobot benzoil peroksida hidrat. Larutkan secara kuantitatif dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg benzoil peroksida per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Larutan ini mengandung benzoil peroksida lebih kurang 0,32 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 40 mg benzoil peroksida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 40 ml *asetonitril P*, kocok hingga zat terdispersi sempurna. Sonikasi campuran selama 5 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. Pipet 10 ml filtrat dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi dengan tiga kali penyuntikan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan respons puncak terendah dan tertinggi (*R_s*) tidak lebih dari 2,0%; resolusi, *R*, antara puncak etil benzoat dan benzoil peroksida tidak kurang dari 2,0; dan faktor ikutan puncak etil benzoat dan benzoil peroksida tidak lebih dari 2,0.

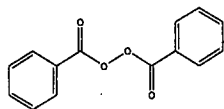
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg benzoil peroksida, C₁₄H₁₀O₄, dalam gel yang digunakan dengan rumus:

$$125C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar benzoil peroksida dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak benzoil peroksida terhadap etil benzoat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BENZOIL PEROKSIDA HIDRAT Hydrous Benzoyl Peroxide



Benzoil peroksida [94-36-0]
C₁₄H₁₀O₄

BM 242,23

Benzoil Peroksida Hidrat mengandung tidak kurang dari 65,0% dan tidak lebih dari 82,0%, C₁₄H₁₀O₄. Mengandung lebih kurang 26% air untuk mengurangi sifat mudah menyala dan kepekaan terhadap guncangan. [Perhatian *Benzoil peroksida hidrat dapat meledak pada suhu lebih dari 60° atau menyala dengan adanya reduktor. Simpan dalam wadah asli, lakukan pengurangan muatan statik.*]

Pemerian Serbuk granul; putih; berbau khas.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi

A. Lakukan *kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran toluen *P*-diklorometan *P*-asam asetat glasial *P* (50:2:1).

Penjerap Silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang sejumlah *Benzoil Peroksida Hidrat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. *Larutan* dibuat segar pada saat akan digunakan.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana

kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering pada suhu ruang. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada uji *Senyawa sejenis* dalam *Gel Benzoil Peroksida*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Benzoil Peroksida Hidrat BPF1*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml. Buat segar.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

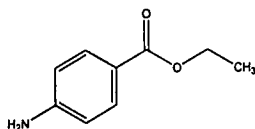
Kemurnian kromatografi Hitung persentase respons tiap puncak dalam kromatogram *Larutan uji*, seperti yang diperoleh pada cara *B* dalam *Identifikasi*: jumlah respons semua puncak selain puncak utama tidak lebih dari 2,0% dan respons masing-masing puncak selain puncak utama tidak lebih dari 1,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat yang telah dicampur homogen, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, yang telah ditimbang saksama dan timbang kembali untuk mendapatkan bobot zat uji. Tambahkan 30 ml *asam asetat glasial P*, yang dialiri dengan karbon dioksida selama tidak kurang dari 2 menit sebelum digunakan, goyang labu perlahan-lahan hingga larut. Tambahkan 5 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 2) dan campur. Diamkan selama 1 menit. Titrasi iodum bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*. Mendekati titik akhir tambahkan 1 tetes *pasta kanji-iodida LP* dan lanjutkan titrasi hingga warna biru hilang. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium tiosulfat 0,1 N*
setara dengan 12,11 mg C₁₄H₁₀O₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah asli, pada suhu ruang. [Catatan *Jangan simpan benzoil peroksida hidrat dalam wadah logam atau kaca dengan penutup yang dapat bergeser. Jangan mengembalikan zat yang tidak terpakai ke wadah asli, tetapi musnahkan dengan larutan natrium hidroksida P (1 dalam 10) hingga dengan penambahan hablur kalium iodida P tidak melepaskan iodum.*]

BENZOKAIN Benzocaine



Etil *p*-aminobenzoat[94-09-7]

$C_9H_{11}NO_2$

BM 165,19

Benzokain mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_9H_{11}NO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan di atas fosfor pentoksida P selama 3 jam.

Pemerian Hablur halus atau serbuk hablur; putih; tidak berbau; stabil di udara; memberikan anestetik lokal di lidah.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam alkohol, dalam kloroform dan dalam eter; agak sukar larut dalam minyak zaitun; larut dalam asam encer.

Baku pembanding Benzokain BPF1; Keringkan di atas fosfor pentoksida P selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan di atas fosfor pentoksida P selama 3 jam dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Benzokain BPF1.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam kloroform P (1 dalam 200.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Benzokain BPF1; serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 10 ml air dengan bantuan beberapa tetes asam klorida 3 N dan tambahkan 5 tetes larutan natrium nitrit P (1 dalam 10), kemudian tambahkan 2 ml larutan 100 mg 2-naftol P dalam 5 ml natrium hidroksida 1 N: terbentuk endapan merah jingga.

Jarak lebur <1021>Metode I: Antara 88° dan 92°, rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 2°.

Reaksi Larutkan 1,0 g zat dalam 10 ml etanol netral P: terbentuk larutan jernih. Encerkan larutan ini dengan 10 ml air, tambahkan 2 tetes Fenolftalein LP dan 1 tetes natrium hidroksida 0,1 N: terjadi warna merah.

Susut pengeringan <1121>. Tidak lebih dari 1%. Lakukan pengeringan di atas fosfor pentoksida P selama 3 jam.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml asam sulfat LP: warna larutan tidak lebih dari Larutan Padanan A seperti tertera pada Warna dan Akromisitas <1291>.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida Ke dalam larutan 200 mg zat dalam 5 ml etanol P, yang telah diasamkan dengan beberapa tetes asam nitrat encer P, tambahkan beberapa tetes perak nitrat LP: tidak segera terbentuk kekeruhan.

Logam berat <371> Metode III. Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran umum <481>Total cemaran umum tidak lebih dari 1%.

Larutan baku Gunakan etanol mutlak P sebagai pelarut.

Larutan uji Gunakan etanol mutlak P sebagai pelarut.

Volume penotolan: 10 µl

Fase gerak Kloroform P yang mengandung 0,75% etanol mutlak P sebagai pengawet, dalam bejana tanpa penjemuan.

Penampak bercak Gunakan penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan dalam air Ke dalam 980 ml air tambahkan 20 ml asam asetat P dan 1 ml trietilamin P. Atur pH antara 2,95 dan 3,0.

Fase gerak Campuran Larutan dalam air-metanol P (60:40).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Benzokain BPF1, larutkan dalam Fase gerak, encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,024 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 24 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 10 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 15 cm x 2,0 mm berisi bahan pengisi L11 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan puncak benzokain tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak benzokain. Hitung jumlah dalam mg

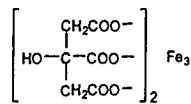
benzokain, C₉H₁₁NO₂, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Benzokain BPFi dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku; 1000 adalah faktor pengenceran Larutan uji.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI BESI(II)⁵⁹ SITRAT Ferrous ⁵⁹ Citrate Injection



Besi(II) ⁵⁹sitrat (3:2) [64521-35-3]
C₁₂H₁₀ ⁵⁹Fe₃O₁₄

Injeksi Besi(II)⁵⁹ Sitrata adalah larutan steril mengandung besi⁵⁹ radioaktif dalam bentuk besi(II) dan kompleks dengan ion sitrat dalam Air untuk Injeksi. Dapat mengandung natrium klorida yang cukup untuk membuat larutan isotonis dan zat bakteriostatik. Fe⁵⁹ dihasilkan dengan penembakan neutron pada Fe⁵⁸.

Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Fe⁵⁹ yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat dan tanggal kalibrasi dilakukan. Aktivitas jenis tidak kurang dari 185 MBq (5 mCi) per mg besi(II) sitrat pada tanggal pembuatan.

Baku pembanding Endotoksin BPFi; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada Radioaktivitas <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 1,095 MeV dan 1,292 MeV sama dengan Fe⁵⁹ yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat. Batas kandungan endotoksin tidak lebih dari 175/V unit endotoksin FI per ml injeksi, dibandingkan dengan Endotoksin BPFi; V adalah jumlah dosis maksimum yang dianjurkan, dalam ml, pada waktu atau tanggal kadaluarsa.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0.

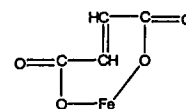
Syarat lain Memenuhi syarat Injeksi; kecuali jika tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah <1131>.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (μCi atau mCi) per ml Injeksi Besi(II)⁵⁹ sitrat menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada Penandaan dalam Injeksi pada etiket harus juga tertera: (1) Waktu dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah Besi(II) sitrat dinyatakan dalam μg Fe per ml; jumlah Fe⁵⁹ sebagai Besi(II)⁵⁹ sitrat dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, (3) Tanggal kadaluarsa, (4) Pernyataan "Awat bahan radioaktif", (5) Dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (6) Waktu paro Fe⁵⁹ adalah 44,6 hari.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda.

BESI(II) FUMARAT Ferrous Fumarate



Besi(2+) fumarat [141-01-5]
C₄H₂FeO₄

BM 169,90

Besi(II) Fumarat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₄H₂FeO₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; berwarna jingga kemerahan hingga cokelat merah; tidak berbau. Dapat mengandung gumpalan lunak yang membentuk kepingan kuning bila digerus.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol. Kelarutan dalam asam klorida encer terbatas karena memisahkannya asam fumarat.

Baku Pembanding Asam Fumarat BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Pada 1,5 g zat tambahkan 25 ml asam klorida P (1 dalam 2). Encerkan dengan air hingga 50 ml, panaskan hingga larut sempurna, dinginkan. Saring dengan penyaring kaca masir halus, cuci endapan dengan larutan

asam klorida P (3 dalam 100), simpan filtrat untuk Identifikasi B. Keringkan endapan pada suhu 105°; spektrum serapan inframerah endapan yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Asam Fumarat BPF1.

B. Filtrat yang diperoleh dari Identifikasi A menunjukkan reaksi Besi seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam.

Sulfat Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 100 ml air, panaskan di atas tangas uap, tambahkan asam klorida P tetes demi tetes hingga larut sempurna (diperlukan lebih kurang 2 ml asam). Saring dan jika perlu encerkan filtrat dengan air hingga 100 ml. Panaskan hingga mendidih, tambahkan 10 ml barium klorida LP, hangatkan di atas tangas uap selama 2 jam, tutup dan biarkan selama 16 jam. (Jika hablur besi(II) fumarat terbentuk, hangatkan di atas tangas uap hingga larut). Saring melalui kertas saring, cuci sisa dengan air panas, pindahkan kertas saring yang berisi sisa ke dalam krus yang telah ditara. Arangkan kertas saring tanpa terbakar, pijarkan pada suhu 600° hingga bobot tetap: tiap mg residu setara dengan 0,412 mg SO₄.

Arsen <321> Metode I Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan Larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Masukkan 2,0 g zat ke dalam gelas piala, tambahkan 10 ml air dan 10 ml asam sulfat P. Hangatkan hingga terjadi endapan sempurna asam fumarat, dinginkan, tambahkan 30 ml air, saring ke dalam labu tentukur 100-ml. Cuci endapan dengan air sampai tanda. Masukkan 50,0 ml larutan ke dalam labu generator Arsen, encerkan dengan air hingga 55 ml. Larutan memenuhi Uji Batas Arsen tanpa penambahan 20 ml asam sulfat 7 N, seperti tertera pada Prosedur.

Ion besi(III) Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama 2,0 g zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml bersumbat kaca, tambahkan 25 ml air dan 4 ml asam klorida P. Panaskan di atas lempeng pemanas hingga larut sempurna. Tutup labu, dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 3 g kalium iodida P, tutup labu, goyang, diamkan di tempat gelap selama 5 menit. Buka sumbat labu, tambahkan 75 ml air. Titrasi dengan natrium tiosulfat 0,1 N LV menggunakan indikator 3 ml kanji LP: digunakan tidak lebih dari 7,16 ml natrium tiosulfat 0,1 N.

Timbal Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut [Catatan Untuk pembuatan semua larutan dalam air dan pembilas alat kaca sebelum digunakan, gunakan air yang telah dilewatkan resin

penukar ion, asam kuat, basa kuat. Pilih pereaksi dengan sesedikit mungkin kandungan timbal, simpan semua larutan pereaksi dalam wadah kaca borosilikat. Sebelum digunakan, rendam alat kaca bersih dalam asam nitrat 8 N hangat selama 30 menit, kemudian cuci dengan air demineralisata P.]

Larutan asam askorbat-natrium iodida Larutan 20 g asam askorbat P dan 38,5 g natrium iodida P dalam air di dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan trioktilfosfin oksida [Perhatian Larutan ini menyebabkan iritasi. Hindari kontak dengan mata, kulit dan pakaian. Lakukan pembuangan larutan yang mengandung pereaksi ini dengan hati-hati.] Larutkan 5,0 g trioktilfosfin oksida P dalam 4-metil-2-pentanon P dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan baku dan Blangko Masukkan 5,0 ml Larutan persediaan timbal(II) nitrat yang dibuat seperti tertera pada Uji Batas Logam Berat <371>, ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 2,0 ml ke dalam gelas piala 50 ml. Ke dalam gelas piala tersebut dan gelas piala kosong lainnya yang digunakan sebagai Blangko, tambahkan 6 ml asam nitrat P dan 10 ml asam perklorat P, uapkan dalam lemari asam hingga kering. [Perhatian Gunakan asam perklorat dalam lemari asam dengan ventilasi yang baik, secara hati-hati.] Dinginkan, larutkan masing-masing sisa dalam 10 ml asam klorida 9 N, masukkan secara terpisah ke dalam labu tentukur 50-ml menggunakan lebih kurang 10 ml air. Pada masing-masing labu tambahkan 20 ml Larutan asam askorbat-natrium iodida dan 5,0 ml Larutan trioktilfosfin oksida, kocok selama 30 detik, biarkan memisah. Tambahkan air hingga lapisan pelarut organik mencapai leher labu, kocok lagi, biarkan memisah. Lapisan pelarut organik yang merupakan Blangko dan Larutan baku berturut-turut mengandung 0,0 dan 2,0 µg timbal per ml.

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke dalam gelas piala 50-ml, tambahkan 6 ml asam nitrat P dan 10 ml asam perklorat P. [Perhatian Gunakan asam perklorat di dalam lemari asam dengan ventilasi yang baik, secara hati-hati.] Tutup dengan kaca arloji bercelah, panaskan dalam lemari asam hingga kering sempurna. Dinginkan, larutkan sisa dalam 10 ml asam klorida 9 N, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml menggunakan kurang lebih 10 ml air. Tambahkan 20 ml Larutan asam askorbat-natrium iodida dan 5,0 ml Larutan trioktilfosfin oksida, kocok selama 30 detik, biarkan memisah. Tambahkan air hingga lapisan organik mencapai leher labu, kocok, biarkan memisah. Lapisan pelarut organik merupakan Larutan uji.

Prosedur Tetapkan serapan Blangko, Larutan baku dan Larutan uji pada pita emisi timbal 283,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang sesuai seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191> yang dilengkapi dengan lampu tabung katode timbal dan nyala udara-asetilen. Untuk mengatur

posisi nol gunakan 4-metil-2-pentanon P. Pada analisis yang sesuai, serapan *Blangko* tidak lebih dari 20% perbedaan antara serapan *Larutan baku* dan *Blangko*: serapan *Larutan uji* tidak lebih dari serapan *Larutan baku*.

Raksa <381> Metode I Tidak lebih dari 3 bpi; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: [Catatan Lakukan penetapan di bawah cahaya lemah, karena raksa(II) ditizonat peka terhadap cahaya. Lakukan penyiapan larutan seperti tertera pada Uji Batas Raksa.] Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 30 ml larutan asam nitrat P (1 dalam 10), di atas tangas uap. Dinginkan segera dengan merendam di dalam tangas es, saring melalui penyaring yang telah dibasahi dengan larutan asam nitrat P (1 dalam 10) dan air. Pada filtrat tambahkan 20 ml larutan natrium sitrat P (1 dalam 4) dan 1 ml Larutan hidroksilamin hidroklorida.

Larutan pembanding Buat larutan yang mengandung 3,0 ml Larutan baku raksa, 30 ml larutan asam nitrat P (1 dalam 10), 5 ml larutan natrium sitrat P, 5 ml larutan natrium sitrat P (1 dalam 4) dan 1 ml Larutan hidroksilamina hidroklorida.

Prosedur Lakukan terhadap Larutan uji dan Larutan pembanding secara bersamaan sebagai berikut: Atur pH hingga 1,8 menggunakan amonium hidroksida P, tetapkan secara potensiometrik dan masukkan ke dalam corong pisah. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 5 ml Larutan pengestraksi ditizon dan 5 ml kloroform P, kumpulkan ekstrak kloroform dalam corong pisah ke dua. Tambahkan 10 ml larutan asam klorida P (1 dalam 2) kocok, biarkan lapisan memisah, buang lapisan kloroform. Cuci ekstrak asam dengan 3 ml kloroform P, buang cairan pencuci. Tambahkan 0,1 ml larutan dinatrium edetat P (1 dalam 50) dan 2 ml asam asetat 6 N, campur dan tambahkan 5 ml amonium hidroksida P secara perlahan-lahan. Tutup corong pisah, dinginkan di bawah air mengalir yang dingin, keringkan permukaan luar corong pisah. Buka sumbat, tuang isi ke dalam gelas piala. Atur pH hingga 1,8 dengan cara yang sama seperti tersebut di atas, tuang kembali larutan ke dalam corong pisah. Tambahkan 5,0 ml Larutan pengestraksi ditizon encer, kocok kuat-kuat, biarkan lapisan memisah. Bandingkan warna larutan yang terjadi dalam lapisan kloroform yang diperoleh dari kedua larutan: warna yang terjadi dalam Larutan uji tidak lebih intensif dari warna yang terjadi dalam Larutan pembanding.

Penetapan kadar Timbang saksama 500 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml, tambahkan 25 ml larutan asam klorida P (2 dalam 5). Panaskan hingga mendidih, tambahkan larutan timah(II) klorida P 5,6 g dalam 50 ml larutan asam klorida P (3 dalam 10) tetes demi tetes hingga warna kuning hilang, kemudian tambahkan 2 tetes berlebih. Dinginkan larutan di dalam tangas es hingga suhu ruang. Tambahkan 200 ml air, 25 ml larutan asam sulfat P (1 dalam 2) dan 4 ml asam fosfat P, kemudian tambahkan 2 tetes ortofenantrolin LP.

Titrasasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan *blangko*.

Tiap ml *serium(IV) sulfat 0,1 N*
setara dengan 16,99 mg $C_4H_2FeO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET BESI(II) FUMARAT Ferrous Fumarate Tablet

Tablet Besi(II) Fumarat mengandung Besi(II) Fumarat, $C_4H_2FeO_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Asam Fumarat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Pada serbuk tablet setara dengan 1 g besi(II) fumarat, tambahkan 25 ml larutan asam klorida P (1 dalam 2), campur, tambahkan 25 ml air. Didihkan selama beberapa menit, dinginkan dan saring: filtrat menunjukkan reaksi Besi seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N dalam natrium lauril sulfat P 0,5 %.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_4H_2FeO_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan Media disolusi dan bandingkan dengan serapan Larutan baku mengandung besi yang sudah diketahui kadarnya, dalam media yang sama menggunakan spektrofotometer serapan atom pada panjang gelombang lebih kurang 248,3 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q) $C_4H_2FeO_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

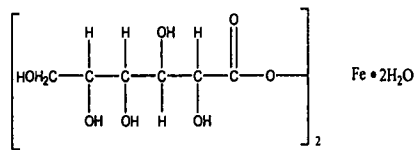
Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg besi(II) fumarat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml. Tambahkan 25 ml air, 25 ml asam nitrat P dan 7,5 ml asam perklorat P. Tutup dengan kaca arloji bercelah, panaskan hingga terjadi asap tebal. Dinginkan, bilas kaca arloji dan gelas piala dengan air, uapkan dalam lemari asam hingga hampir kering. Cuci kaca arloji dan gelas piala dengan 2 ml asam klorida P, kemudian dengan sejumlah kecil air. Larutkan residu, jika perlu hangatkan. Masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml bersumbat kaca, ulangi

pencucian dengan 2 ml *asam klorida P*, masukkan ke labu menggunakan tidak lebih dari 20 - 25 ml air. Tambahkan 4 g *kalium iodida P*, tutup, biarkan di dalam gelap selama 5 menit. Tambahkan 75 ml air, titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, mendekati titik akhir tambahkan 3 ml *kanji LP*.

Tiap ml *natrium tiosulfat 0,1 N*
setara dengan 16,99 mg $C_4H_2FeO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BESI(II) GLUKONAT Ferrous Gluconate



Besi(2+) glukonat (1:2) dihidrat [12389-15-0]
 $C_{12}H_{22}FeO_{14} \cdot 2H_2O$ BM 482,17
Anhidrat [299-29-6] BM 446,14

Besi(II) Glukonat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{12}H_{22}FeO_{14}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk halus atau granul; abu-abu kekuningan atau kuning kehijauan pucat; bau lemah seperti caramel. Larutan zat (1 dalam 20) bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Larut dalam air dengan sedikit pemanasan; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Kalium Glukonat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Memenuhi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Kalsium Glukonat*.

B. Larutan zat (1 dalam 200) menghasilkan endapan biru tua dengan *kalium heksasianoferat(III) LP*.

Susut pengeringan <1121> Antara 6,5% dan 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,07%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 1,0 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 1,0 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Asam oksalat Larutkan 1,0 g zat dalam 10 ml air, tambahkan 2 ml *asam klorida P*, masukkan ke dalam corong pisah. Ekstraksi berturut-turut dengan 50 dan 20 ml *eter P*. Kumpulkan ekstrak eter, tambahkan 10 ml air, uapkan eter di atas tangas uap. Tambahkan 1 tetes *asam asetat 6 N* dan 1 ml larutan *kalsium asetat P* (1 dalam 20): tidak terjadi kekeruhan dalam waktu 5 menit.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu alas bulat 100-ml dengan sambungan asah berukuran 24/40. Tambahkan 40 ml *asam sulfat 9 N* dan 2 ml larutan *kalium bromida P* (3 dalam 10). Hubungkan segera labu dengan alat destilasi yang sesuai dilengkapi pencadangan dengan mantel air yang didinginkan dengan sirkulasi air es dan panaskan labu hingga zat melarut. Lakukan destilasi, kumpulkan 25 ml destilat dan masukkan destilat ke dalam labu generator arsen. Cuci pendingin dan penampung dengan sedikit air beberapa kali, tambahkan *brom LP* hingga larutan agak kuning, encerkan dengan air hingga 35 ml. Lanjutkan seperti tertera pada *Prosedur*.

Ion besi(III) Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, larutkan dalam campuran 100 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, tambahkan 3 g *kalium iodida P*. Kocok, biarkan di tempat gelap selama 5 menit. Titrasi iodium bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan indikator 3 ml *kanji LP*. Lakukan penetapan blanko.

Tiap ml *natrium tiosulfat 0,1 N*
setara dengan 5,585 mg ion *besi(III)*

Timbal Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: [Catatan Untuk pembuatan larutan dalam air dan pembilas alat kaca sebelum digunakan, gunakan air yang telah dilewatkan melalui resin penukar ion, asam kuat, basa kuat. Pilih pereaksi dengan sesedikit mungkin kandungan timbal dan simpan semua larutan pereaksi dalam wadah kaca borosilikat. Sebelum digunakan rendam alat kaca bersih dalam asam nitrat 8 N hangat selama 30 menit kemudian cuci dengan air demineralisata.]

Larutan asam askorbat-natrium iodida Larutkan 20 g asam askorbat P dan 38,5 g *natrium iodida P* dalam air, dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan trioktilfosfin oksida [Perhatian Larutan ini menyebabkan iritasi, hindari kontak dengan mata, kulit dan pakaian. Pembuangan larutan yang mengandung pereaksi ini agar dilakukan dengan hati-hati.] Larutkan 5,0 g trioktilfosfin oksida P dalam 4-metil-2-pentanon P dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan baku dan Blangko Masukkan 5,0 ml Larutan persediaan timbal(II) nitrat yang dibuat seperti tertera pada Uji Batas Logam Berat <371> ke dalam labu

tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 2,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml. Pada labu tentukur tersebut dan labu tentukur 50-ml yang lain sebagai *Blangko*, tambahkan 10 ml *asam klorida 9 N* dan lebih kurang 10 ml air. Ke dalam masing-masing labu tambahkan 20 ml *Larutan asam askorbat-natrium iodida* dan 5,0 ml *Larutan trioktilfosfin oksida*, kocok selama 30 detik, biarkan memisah. Tambahkan air hingga lapisan pelarut organik mencapai leher labu, kocok dan biarkan memisah. Lapisan pelarut organik yang merupakan *Blangko* dan *Larutan baku*, berturut-turut mengandung 0,0 dan 2,0 µg timbal per ml.

Larutan uji Ke dalam labu tentukur 50-ml tambahkan 1,0 g zat, 10 ml *asam klorida 9 N*, lebih kurang 10 ml air, 20 ml *Larutan asam askorbat-natrium iodida* dan 5,0 ml *Larutan trioktilfosfin oksida*, kocok selama 30 detik, biarkan memisah. Tambahkan air hingga pelarut organik mencapai leher labu, kocok dan biarkan memisah. Lapisan organik merupakan *Larutan uji*.

Prosedur Tetapkan serapan *Blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada pita emisi timbal pada 283,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu tabung katode timbal dan nyala api udara-asetilen; untuk mengatur posisi nol gunakan *4-metil-2-pentanon P*. Pada analisis yang sesuai, serapan *Blangko* tidak lebih dari 20% dari perbedaan serapan *Larutan baku* dan *Blangko*; serapan *Larutan uji* tidak lebih dari serapan *Larutan baku*.

Raksa <381> Tidak lebih dari 3 bpj.

Gula mereduksi Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml air, hangatkan, basakan dengan 1 ml *ammonium hidroksida 6 N*. Alirkan gas *hidrogen sulfida P* ke dalam larutan untuk mengendapkan besi, biarkan larutan selama 30 menit untuk mengkoagulasikan endapan. Saring, cuci endapan dua kali berturut-turut dengan 5 ml air.

Asamkan kumpulan filtrat dan cairan pencuci dengan *asam klorida P*, tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N* berlebih. Didihkan larutan hingga uap tidak lagi menghitamkan *kertastimbal(II) asetat P*, jika perlu lanjutkan pendidihan hingga lebih kurang 10 ml. Dinginkan, tambahkan 5 ml *natrium karbonat LP* dan 20 ml air, saring dan atur volume filtrat hingga 100 ml. Pada 5 ml filtrat tambahkan 2 ml *tembaga(II) tartrat alkali LP*, didihkan selama 1 menit: tidak terbentuk endapan merah dalam waktu 1 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, larutkan dalam campuran 75 ml air dan 15 ml *asam sulfat 2 N* dalam labu Erlenmeyer 300 ml. Tambahkan 250 mg serbuk zink, tutup labu dengan sumbat yang dilengkapi dengan katup Bunsen, biarkan pada suhu ruang selama 20 menit atau sampai larutan menjadi tidak berwarna. Saring larutan melalui krus penyaring berisi asbes dengan lapisan tipis serbuk zink, cuci krus dengan 10 ml *asam sulfat 2 N* dan 10 ml air [*Catatan Lakukan penyiapan dan penyaringan dengan krus dalam lemari asam berventilasi baik.*] Tambahkan *ortofenantrolin LP*,

titrasi segera filtrat dalam labu penghisap dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *serium(IV) sulfat 0,1 N*
setara dengan 44,61 mg $C_{12}H_{22}FeO_{14}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BESI(II) SULFAT Ferrous Sulfate

Besi(2+) sulfat (1:1) heptahidrat [7782-63-0]
 $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ BM 278,01
Anhidrat BM 151,90

Besi(II) Sulfat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 104,5%, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$.

Pemerian Hablur atau granul warna hijau kebiruan, pucat; tidak berbau dan rasa seperti garam. Merekah di udara kering. Segera teroksidasi dalam udara lembab, berbentuk besi(III) sulfat berwarna kuning kecokelatan. Larutan zat (1 dalam 10) bereaksi asam terhadap *lakmus P*. pH lebih kurang 3,7.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol; sangat mudah larut dalam air mendidih.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Besi(II)* dan *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu alas bulat 100 ml dengan sambungan asah, tambahkan 40 ml *asam sulfat 9 N* dan 2 ml larutan *kaliun bromida P* (3 dalam 10), segera hubungkan labu dengan pendingin yang sesuai dan penampung labu yang dilengkapi dengan mantel air yang didinginkan dengan air es. Panaskan labu perlahan-lahan di atas api kecil hingga zat padat larut, kemudian lakukan destilasi sehingga diperoleh 25 ml kumpulan destilat. Pindahkan destilat ke dalam labu generator arsen, cuci pendingin dan penampung beberapa kali, setiap kali dengan sedikit air, tambahkan kumpulan air pencuci ke dalam labu generator. Goyangkan labu, tambahkan *brom LP* hingga warna larutan sedikit kuning, encerkan dengan air hingga 35,0 ml.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Besi(II) Glukonat*.

Raksa <381> *Metode I* Memenuhi syarat uji Raksa seperti tertera pada *Besi(II) Fumarat*.

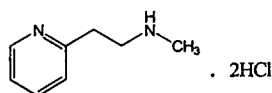
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam campuran 25 ml *asam sulfat 2 N* dan 25 ml air bebas karbon dioksida *P*. Tambahkan

ortofenantrolin LP, segera titrasi dengan serum(IV) sulfat 0,1 N LV. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml serum(IV) sulfat setara dengan 15,19 mg FeSO₄
Atau dengan 27,80 mg FeSO₄.7H₂O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BETAHISTIN HIDROKLORIDA Betahistine Hydrochloride



2-[2-(Metilamino)etil]piridin dihidroklorida [5579-84-0]
C₈H₁₂N₂.2HCl BM 209,12

Betahistin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₈H₁₂N₂.2HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir kuning; 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 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 Betahistin Hidroklorida BPF1.

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 I 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 Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan 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:

$$100 F \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

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: 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 |

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti 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 Dapar amonium asetat yang mengandung 2,88 g natrium lauril sulfat P. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Betahistin Hidroklorida BPF1, 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 3,0 mm, berisi bahan pengisi L1. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: 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, C₈H₁₂N₂.2HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

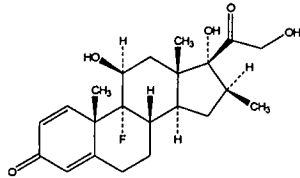
$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BETAMETASON

Betamethasone



9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion [378-44-9]

C₂₂H₂₉FO₅

BM 392,46

Betametason mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, C₂₂H₂₉FO₅, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 240° disertai sedikit penguraian.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sangat sukar larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding Betametason BPFi; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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 Betametason BPFi.

B. Lakukan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis <281>.

Fase gerak Campuran kloroform P-dietilamin P (2:1).

Larutan baku Timbang sejumlah Betametason BPFi, larutkan dan encerkan dengan etanol mutlak P hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam etanol mutlak P hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi silika gel P 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai kering. Semprot lempeng dengan larutan asam sulfat P (1 dalam 2) dan panaskan di atas lempeng pemanas atau di bawah lampu hingga bercak tampak: harga R_f bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku.

Rotasi jenis <1081> Antara +118° dan +126°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam metanol P yang mengandung 5 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan krus platina.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut metanol P.

Larutan baku Gunakan pelarut metanol P.

Volume penotolan 10 µl.

Fase gerak Buat campuran toluen P-aseton P-metil etil keton P-asam format P (55:20:20:5) dalam bejana tanpa penjenuhan.

Penampak bercak Gunakan penampak bercak nomor 5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P (63:37), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah propilparaben, larutkan dalam etanol P hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Betametason BPFi, larutkan dalam etanol P hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam vial yang sesuai, tambahkan 10,0 ml Larutan baku internal hingga kadar betametason lebih kurang 0,1 mg per ml dan kadar propilparaben lebih kurang 0,125 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, lakukan seperti tertera pada Larutan baku.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku,

rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk betametason dan propilparaben berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,4; resolusi, *R* antara puncak betametason dan propilparaben tidak kurang dari 3,0 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 betametason, C₂₂H₂₉FO₅, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$800 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Betametason BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason terhadap propilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu antara 2° dan 30°.

TABLET BETAMETASON Betamethasone Tablet

Tablet Betametason mengandung Betametason, C₂₂H₂₉FO₅, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Betametason BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Uapkan 50 ml *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, di atas tangas air hingga hampir kering, larutkan residu dalam 1 ml *kloroform P*, lakukan seperti tertera pada *Identifikasi cara B* dalam *Betametason* dimulai dengan "ambil 10 ml larutan".

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*
Media disolusi: 900 ml air tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal* pada masing-masing bejana disolusi.

Alat tipe 2:50 rpm

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan C₂₂H₂₉FO₅ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah testosteron, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Pipet 1,0 ml larutan ini, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air hingga 900,0 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak betametason dan testosteron tidak kurang dari 1,5; waktu retensi relatif betametason dan testosteron masing-masing lebih kurang 0,5 dan 1,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µl) *Larutan baku* dan alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, C₂₂H₂₉O₅, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₂₂H₂₉FO₅ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar steroid* <631> menggunakan *Betametason BPFi* dengan kadar lebih kurang 12 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan 1 tablet. Masukkan ke dalam corong pisah 125 ml, tambahkan 20 ml air dan kocok. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*. Saring melalui kapas yang telah dicuci dengan *kloroform P* ke dalam labu bertekur 50-ml. Encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ini ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml bersumbat kaca, uapkan di atas tangas uap hingga hampir kering, dinginkan, larutkan residu dalam 20,0 ml *etanol P*.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar steroid* <631> kecuali meletakkan labu dalam tangas bersuhu 45±1° selama 90 menit, tambahkan 1,0 ml *asam asetat glasial P* dan dinginkan. Hitung jumlah dalam mg betametason, C₂₂H₂₉FO₅, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

T adalah jumlah betametason dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Betametason BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar betametason dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (1:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 25 mg beklometason, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda dan kocok.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason BPF1*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Campur sejumlah volume sama larutan ini dan *Larutan baku internal* yang diukur saksama hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 0,5 mg betametason, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml, tambahkan 25 ml air dan kocok dengan pengocok mekanik selama lebih kurang 15 menit. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*. Saring ekstrak kloroform melalui lebih kurang 4 g *natrium sulfat anhidrat P* yang telah dicuci dengan *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak dalam gelas piala 150 ml. Uapkan ekstrak di atas tangas uap dengan mengalirkan *nitrogen P* hingga kering, hindarkan pemanasan berlebih. Larutkan residu dalam 2 ml *metanol P* dan pindahkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Bilas gelas piala dengan sedikit *metanol P*, pindahkan bilasan ke dalam labu tentukur yang sama. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. *Kromatograf cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 1,7; waktu retensi relatif beklometason dan betametason berturut-turut lebih kurang 1,4 dan 1,0 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 betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

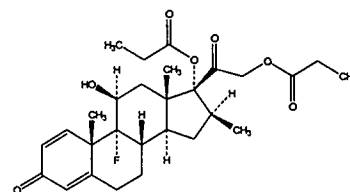
$$10 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Betametason BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah

perbandingan respons puncak betametason terhadap beklometason dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu antara 2° dan 25°, penyimpanan diperbolehkan antara 15° dan 30° [*Catatan Kemasan tablet terlindung cahaya dan dari kelembaban berlebih.*]

BETAMETASON DIPROPIONAT Betamethasone Dipropionate



9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17,21-dipropionat [5593-20-4]
 $C_{28}H_{37}FO_7$ BM 504,60

Betametason Dipropionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{28}H_{37}FO_7$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Betametason Dipropionat BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beklometason Dipropionat BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Betametason Valerat BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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 *Betametason Dipropionat BPF1*.

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P*-*aseton P* (7:1).

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Rotasi jenis <1081> Antara +63° dan +70°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <112> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan krus platina.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fasa gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (65:35) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Betametason Dipropionat BPFi* dan *Betametason Valerat BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 3 mg zat, masukkan ke dalam labu yang sesuai. Tambahkan 10 ml *Fase gerak*. Kocok hingga larut.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara *betametason valerat* dan *betametason dipropionat* tidak kurang dari 4,0 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis.

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 dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan *r_s* adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (lebih kurang 1 dalam 2), hingga diperoleh waktu retensi *betametason dipropionat* dan *beklometason dipropionat* berturut-turut lebih kurang 14 dan 18 menit. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Beklometason Dipropionat BPFi*, larutkan dalam *asam asetat P-metanol P* (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 0,9 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Dipropionat BPFi*, larutkan dalam campuran *asam asetat P-metanol P* (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ke dalam vial yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* hingga kadar *betametason dipropionat* dan *beklometason dipropionat* berturut-turut lebih kurang 0,3 dan 0,45 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan campuran *asam asetat P-metanol P* (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam vial yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 atau 240 nm, kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dan pompa yang dapat mengatur tekanan dalam kolom hingga 3500 psi. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 5 dan 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *betametason dipropionat*, $C_{28}H_{37}FO_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$200 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Betametason Dipropionat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *betametason dipropionat* terhadap *beklometason dipropionat* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu 25°, penyimpanan diperbolehkan antara 15° dan 30°.

KRIM BETAMETASON DIPROPIONAT Betamethasone Dipropionate Cream

Krim *Betametason Dipropionat* mengandung *Betametason Dipropionat*, $C_{28}H_{37}FO_7$, setara dengan *betametason*, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam dasar krim yang sesuai.

Baku pembanding *Betametason Dipropionat BPFi*; lakukan pengeringan 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beklometason Dipropionat BPFi*; lakukan pengeringan

pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran kloroform P-aseton P (7:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Betametason Dipropionat BPHI*, larutkan dan encerkan dengan kloroform P hingga kadar lebih kurang 150 µg per ml.

Larutan uji Masukkan lebih kurang 1,5 g krim ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bersumbat kaca. Tambahkan 15 ml campuran 1 bagian volume larutan asam klorida P (1 dalam 120) dengan 4 bagian volume metanol P. Kocok sampai homogen. Tambahkan 30 ml heksan P, kocok selama 10 menit dan sentrifus. Pindahkan lapisan air ke dalam tabung sentrifuga kedua menggunakan alat suntik, tambahkan lebih kurang 20 ml air dan campur. Ekstraksi campuran ini dengan kloroform P, dengan mengocok dan sentrifus. Pindahkan lapisan kloroform dengan alat suntik. Uapkan kloroform di atas tangas uap dengan aliran nitrogen P sampai kering, dinginkan dan larutkan residu dalam kloroform P hingga kadar betametason dipropionat lebih kurang 150 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 40 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *Silika gel P 0,25 mm*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai kering pada suhu ruang. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Betametason Dipropionat*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Betametason Dipropionat BPHI*, larutkan dalam campuran asam asetat P-metanol P (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 0,45 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Dipropionat BPHI*. Larutkan dalam campuran asam asetat P-metanol P (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam vial yang sesuai dan tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* hingga kadar betametason dipropionat dan beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 0,133 dan 0,15 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 2 mg betametason dipropionat. Masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bertutup. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* dan 10,0 ml campuran asam asetat P-metanol P (1 dalam 1000). Panaskan di dalam tangas air pada suhu 60° sambil

sesekali dikocok hingga melebur. Pindahkan dari tangas air dan kocok kuat hingga zat memadat kembali. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Bekukan dalam tangas metanol-es selama lebih kurang 15 menit dan sentrifus pada 2500 rpm selama lebih kurang 5 menit. Pindahkan beningan ke dalam vial yang sesuai.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Betametason Dipropionat*. Hitung jumlah dalam mg betametason, C₂₂H₂₉FO₅, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{392,46}{504,60}\right) 15 C \left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

392,46 dan 504,60 berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason dipropionat; C adalah kadar *Betametason Dipropionat BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason dipropionat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu 25°, penyimpanan diperbolehkan antara 15° dan 30°. Lindungi dari pembekuan.

SALEP BETAMETASON DIPROPIONAT Betamethasone Dipropionate Ointment

Salep *Betametason Dipropionat* mengandung *Betametason Dipropionat*, C₂₈H₃₇FO₇, setara dengan *Betametason*, C₂₂H₂₉FO₅, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam dasar salep yang sesuai.

Baku pembanding *Betametason Dipropionat BPHI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beklometason Dipropionat BPHI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi dalam Krim Betametason Dipropionat*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Betametason Dipropionat*.

Larutan baku internal dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Krim Betametason Dipropionat* kecuali gunakan campuran asam asetat P-etanol P (1 dalam 1000) sebagai pelarut.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan 2 mg betametason dipropionat, masukkan secara kuantitatif ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bertutup. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* dan 10,0 ml campuran *asam asetat P-etanol P* (1 dalam 1000). Panaskan dalam tangas air pada suhu 70° sambil sesekali dikocok hingga melebur. Pindahkan dari tangas dan kocok kuat hingga zat memadat kembali. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Krim Betametason Dipropionat* mulai dari "Bekukan dalam tangas metanol-es".

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Krim Betametason Dipropionat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu 25°, penyimpanan diperbolehkan antara 15° dan 30°. Lindungi dari pembekuan.

BETAMETASON NATRIUM FOSFAT

Betamethasone Sodium Phosphate

9-Fluoro-11 β ,17,21-trihidroksi-16 β -metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-(dinatrium fosfat) [151-73-5]
C₂₂H₂₈FN₂O₈P BM 516,40

Betametason Natrium Fosfat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, C₂₂H₂₈FN₂O₈P, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih hingga praktis putih; tidak berbau; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam kloroform.

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.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Betametason Natrium Fosfat BPF1*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Butanol P jenuh dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 12).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Natrium Fosfat BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P 0,25 mm*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *fase gerak* menguap, semprot lempeng dengan campuran *asam sulfat P-metanol P-asam nitrat P* (10:10:1), panaskan pada suhu 105° selama 10 menit: harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Pijarkan pada suhu 800°; lakukan seperti tertera pada *Penetapan Sisa Pemijaran* <301>: sisa menunjukkan reaksi *Natrium* dan *Fosfat* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +99° dan +105°, dihitung terhadap zat anhidrat. Lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per 10 ml air.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 10,0%.

Ion fosfat Tidak lebih dari 1,0%.

Larutan baku fosfat dan *Pereaksi fosfat A* Lakukan seperti pada *Fosfat dalam pereaksi* tertera pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan*.

Pereaksi fosfat B Larutkan 350 mg *p-metilaminofenol sulfat P* dalam 50 ml air, tambahkan 20 g *natrium bisulfat P*, campur hingga larut dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml dan larutkan dalam campuran 10 ml air dan 5 ml *asam sulfat 2 N*, bila perlu hangatkan. Tambahkan masing-masing 1 ml *Pereaksi fosfat A* dan *Pereaksi fosfat B*, encerkan dengan air hingga 25,0 ml dan campur, diamkan pada suhu ruang selama 30 menit. Dengan cara yang sama buat *Larutan baku* menggunakan 5,0 ml *Larutan baku fosfat* sebagai pengganti 50 mg zat uji. Dengan cara yang sama, ukur serapan kedua larutan pada sel 1-cm menggunakan spektrofotometer yang sesuai dan air sebagai blangko pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 730 nm. Serapan larutan zat uji tidak lebih dari serapan *Larutan baku*.

Batas betametason bebas Tidak lebih dari 1,0%.

Larutan uji Larutkan 25,0 mg zat dalam air hingga diperoleh larutan 25,0 ml. Pindahkan 5,0 ml larutan ke dalam corong pisah, ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*, saring melalui kapas yang telah dijenuhkan dengan *kloroform P* dan kumpulkan ekstrak dalam labu Erlenmeyer. Uapkan kloroform di atas tangas uap dengan aliran udara hingga kering dan larutan residu dalam *metanol P* hingga 25,0 ml.

Larutan blangko Pindahkan 5,0 ml air ke dalam corong pisah, selanjutnya lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* (A) pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm

menggunakan spektrofotometer yang sesuai dan *Larutan blangko*. Hitung jumlah dalam mg betametason bebas dengan rumus:

$$3,125A$$

Batas tidak lebih dari 250 µg.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,07 M* (3:2). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada lima 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, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, 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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI BETAMETASON NATRIUM FOSFAT Betamethasone Sodium Phosphate Injection

Injeksi Betametason Natrium Fosfat adalah larutan steril Betametason Natrium Fosfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Betametason Natrium Fosfat,

$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, setara dengan betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Betametason Natrium Fosfat BPF1*; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering. Bahan ini sangat higroskopis. *Endotoksin BPF1*; [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.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran *n-butanol P* yang telah dikocok dengan *asam klorida 1 N*.

Penampak bercak Buat campuran *asam sulfat P-metanol P-asam nitrat P* (10:10:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Betametason Dipropionat Natrium Fosfat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P 0,25 mm*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai kering pada suhu ruang. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit. Amati bercak: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 29,2 unit Endotoksin FI per mg betametason.

pH <1071> Antara 8,0 dan 9,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,05 M* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 100 mg butilparaben, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda, kocok.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Natrium Fosfat BPF*, larutkan dalam air hingga kadar 4 mg per ml. Masukkan 3,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Larutan mengandung betametason natrium fosfat lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 9 mg betametason. Masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 5; waktu retensi relatif butilparaben dan betametason natrium fosfat berturut-turut lebih kurang 2,4 dan 1,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

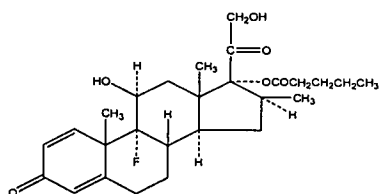
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{392,47}{516,41} \right) \left(\frac{25C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

392,47 dan 516,41 berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason natrium fosfat; *C* adalah kadar *Betametason Natrium Fosfat BPF* 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 betametason natrium fosfat terhadap butilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

BETAMETASON VALERAT Betamethasone Valerate



9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17-valerat [2152-44-5]
 $C_{27}H_{37}FO_6$

BM 476,59

Betametason Valerat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{27}H_{37}FO_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai praktis putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 190° disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam aseton dan dalam kloroform; larut dalam etanol; sukar larut dalam benzene dan dalam eter; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Betametason Valerat BPF*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beklometason Dipropionat BPF*; 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 *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Betametason Valerat BPF*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *toluen P-etil asetat P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Valerat BPF*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Prosedur Tolok masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *Silika gel P 0,25 mm*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan campuran *asam sulfat P-metanol P-asam nitrat P* (10:10:1) dan panaskan pada suhu 105° selama 15 menit: harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Rotasi jenis <1081> Antara +75° dan +82°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 100 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan krus platina.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi*

cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air-asam asetat glasial P (550:450:1)*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dan ukur respons puncak seperti 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:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran; dan r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air (3:2)*, saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Beklometason dipropionat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan larutan *asam asetat glasial P-metanol P (1 dalam 1000)* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Betametason Valerat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan larutan *asam asetat glasial P-metanol P (1 dalam 1000)*, sampai tanda. Campur 5,0 ml larutan ini dan 10,0 ml *Larutan baku internal* dalam vial bersumbat yang sesuai hingga kadar betametason valerat lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan larutan *asam asetat glasial P-metanol P (1 dalam 1000)* sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam vial bersumbat yang sesuai, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak

seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak betametason valerat dan beklometason dipropionat 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 dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif beklometason dipropionat dan betametason valerat berturut-turut lebih kurang 1,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg betametason valerat, $C_{27}H_{37}FO_6$, dengan rumus:

$$300C \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Betametason Valerat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason valerat dan beklometason dipropionat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KRIM BETAMETASON VALERAT Betamethasone Valerate Cream

Krim Betametason Valerat mengandung Betametason Valerat, $C_{27}H_{37}FO_6$, setara dengan betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam dasar krim yang sesuai.

Baku pembanding *Beklometason Dipropinat BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Betametason Valerat BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan sejumlah krim setara dengan lebih kurang 2 mg betametason ke dalam corong pisah, tambahkan 20 ml air dan 2 ml larutan *asam klorida P (1 dalam 120)* dan kocok. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 50 ml *kloroform P* dan kumpulkan ekstrak. Saring ekstrak melalui kapas yang dilapisi *sodium sulfat anhidrat P*. Uapkan filtrat di atas tangas uap hingga kering dengan bantuan aliran *nitrogen P*. Larutkan residu dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Lakukan seperti tertera pada uji *Identifikasi* cara *B* dalam *Betametason Valerat* dimulai dari "totalkan secara terpisah masing-masing 10 µl".

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Betametason Valerat*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 2,5 mg betametason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bersumbat. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml campuran *asam asetat glasial P-etanol P* (1 dalam 1000). Sumbat tabung sentrifuga dan masukkan ke dalam tangas air pada suhu 60° hingga krim melebur. Angkat dan kocok kuat hingga memadat kembali. Ulangi pemanasan dan pengocokan dua kali. Masukkan tabung sentrifuga dalam tangas metanol-es selama 20 menit, sentrifus hingga terjadi pemisahan. Enaptuangkan beningan ke dalam labu bersumbat yang sesuai, diamkan hingga suhu ruang.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Betametason Valerat*. Hitung jumlah dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam krim yang digunakan, dengan rumus:

$$15C \left(\frac{392,46}{476,59} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

392,46 dan 476,59 berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason valerat; C adalah kadar *Betametason Valerat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason valerat terhadap beklometason dipropionat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau dalam wadah tertutup rapat.

SALEP BETAMETASON VALERAT Betamethasone Valerate Ointment

Salep Betametason Valerat mengandung Betametason Valerat, $C_{27}H_{37}FO_6$, setara dengan betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam dasar salep yang sesuai.

Baku pembanding *Betametason Valerat BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beklometason Dipropinat BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi dalam Krim Betametason Valerat*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Betametason Valerat*.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 20 mg *Beklometason Dipropionat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan campuran *asam asetat glasial P-etanol P* (1 dalam 1000) sampai tanda, kocok.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Betametason Valerat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan campuran *asam asetat glasial P-etanol P* (1 dalam 1000) sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam vial bersumbat yang sesuai, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* hingga kadar betametason valerat lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 2,5 mg betametason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bersumbat. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml campuran *asam asetat glasial P-etanol P* (1 dalam 1000). Sumbat tabung dan masukkan dalam tangas air pada suhu 70° hingga melebur. Angkat dan kocok kuat hingga memadat kembali. Ulangi pemanasan dan pengocokan dua kali. Letakkan tabung sentrifuga dalam tangas metanol-es selama 20 menit, kemudian sentrifus hingga terjadi pemisahan. Enaptuangkan beningan ke dalam labu bersumbat yang sesuai, biarkan hangat hingga suhu ruang.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Betametason Valerat*. Hitung jumlah dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

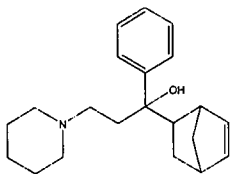
$$15C \left(\frac{392,46}{476,59} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

392,46 dan 476,59 berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason valerat; C adalah kadar *Betametason Valerat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason valerat terhadap beklometason dipropionat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau dalam wadah tertutup rapat, hindarkan dari panas berlebihan.

BIPERIDEN

Biperiden



α-5-Norbornen-2-yl-*α*-fenil-1-piperidinopropanol [514-65-8]
C₂₁H₂₉NO BM 311,46

Biperiden mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₂₁H₂₉NO, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk, hablur; putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Biperiden BPF1*; keringkan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Biperiden BPF1*.

B. Timbang saksama 180 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 1 ml asam laktat P, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Biperiden BPF1*; serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 5 ml asam fosfat P: terjadi larutan berwarna hijau.

D. Larutkan 200 mg zat dalam 80 ml air dengan bantuan 0,5 ml asam klorida 3 N, jika perlu hangatkan untuk membantu kelarutan dan kemudian dinginkan. Ke dalam 5 ml larutan tambahkan 1 tetes asam klorida P dan beberapa tetes raksa(II) klorida LP: terbentuk endapan putih. Ke dalam 5 ml larutan yang kedua tambahkan tetesan brom LP: terbentuk endapan berwarna kuning yang dapat larut kembali dengan pengocokan, penambahan brom LP selanjutnya: terbentuk endapan tetap.

Jarak lebur <1021> Antara 112° dan 116°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan Metanol P sebagai pelarut.

Larutan baku Gunakan Metanol P sebagai pelarut.

Fase gerak Buat campuran metanol P-amonium hidroksida P (100:1,5).

Penampak bercak Gunakan penampak bercak nomor 17.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 20 ml benzen P, tambahkan 2 tetes kristal violet LP dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV sampai terjadi warna biru. Lakukan penetapan blangko jika perlu lakukan koreksi.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 31,15 mg C₂₁H₂₉NO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

INJEKSI BIPERIDEN LAKTAT

Biperiden Lactate Injection

α-5-Norbornen-2-yl-*α*-fenil-1-piperidin-propanol laktat [7085-45-2].

C₂₁H₂₉NO.C₃H₆O₃

BM 401,54

Injeksi Biperiden Laktat adalah larutan steril Biperiden Laktat, C₂₁H₂₉NO.C₃H₆O₃, dalam air untuk injeksi, dibuat dari biperiden dengan bantuan asam laktat. Mengandung biperiden laktat, C₂₁H₂₉NO.C₃H₆O₃, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Biperiden BPF1*; keringkan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Endotoksin BPF1*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Gunakan sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 50 mg biperiden laktat dan gunakan larutan dari 50 mg *Biperiden BPF1* dalam 25 ml asam klorida 0,01 N, lakukan seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, dimulai dengan "Pindahkan larutan ke dalam corong pisah": injeksi memenuhi persyaratan uji.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 83,3 unit endotoksin FI per mg biperiden laktat.

pH <1071> Antara 4,8 dan 5,8.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Dapar fosfat-bromkresol ungu Larutkan 38 g natrium fosfat monobasa P dan 2 g natrium fosfat dibasa anhidrat P dalam 1000 ml air. Jika perlu atur pH hingga $5,3 \pm 0,1$ (*Larutan A*). Larutkan 400 mg bromkresol ungu dalam 30 ml air, tambahkan 6,3 ml natrium hidroksida 0,1 N encerkan dengan air hingga 500 ml (*Larutan B*). Campur volume sama *Larutan A*, *Larutan B* dan kloroform P dalam corong pisah, kocok dan buang lapisan kloroform. Jika terdapat warna dalam ekstrak kloroform ulangi ekstraksi sampai ekstrak kloroform tidak berwarna.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 80 mg *Biperiden BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda, campur. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan campur untuk memperoleh *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi yang setara dengan 5 mg biperiden laktat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur.

Blangko Buat campuran *metanol P*-air (3:1).

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* ke dalam corong pisah berbeda yang berisi 10,0 ml *Dapar fosfat-bromkresol ungu*. Ekstraksi masing-masing larutan dengan 20,0 ml *kloroform P* selama 2 menit. Saring lapisan kloroform dengan kertas saring ke dalam masing-masing labu tentukur 50-ml bersumbat kaca. Ulangi ekstraksi dengan masing-masing 20 ml *kloroform P*, saring dengan kertas saring yang sama kemudian cuci kertas saring dengan 8 ml *kloroform P*, masukkan ekstrak dan kloroform cucian ke dalam labu tentukur 50-ml yang telah berisi ekstrak pertama, tambahkan *kloroform P*, sampai tanda, campur. Ukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 408 nm. Hitung jumlah dalam mg biperiden laktat, $C_{21}H_{29}NO \cdot C_3H_6O_3$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

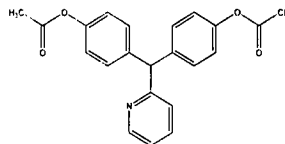
$$\left(\frac{401,55}{311,47} \right) \left(\frac{0,1C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

401,55 dan 311,47 adalah bobot molekul biperiden laktat dan biperiden; C adalah kadar *Biperiden BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi dalam ml; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, menggunakan kaca tipe I, terlindung cahaya.

BISAKODIL

Bisacodyl



4,4'-(2-Piridimetilen)difenol diasetat (ester) [603-50-9]

$C_{22}H_{19}NO_4$

BM 361,39

Bisakodil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{19}NO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Catatan *Hindari inhalasi dan kontak dengan mata, kulit serta selaput lendir.*]

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; terutama terdiri dari partikel dengan diameter terpanjang lebih kecil dari 50 µm.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform dan dalam benzen; agak sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Bisakodil BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah larutan zat yang telah dikeringkan dalam *kloroform P* (1 dalam 200) dalam sel setebal 1,0 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bisakodil BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *asam klorida 0,05 N* (1 dalam 50.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Bisakodil BPFi*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 131° dan 135°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 70 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan 3 tetes indikator *p-naftolbenzein LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 36,14 mg $C_{22}H_{19}NO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SUPOSITORIA BISAKODIL

Bisacodyl Suppositories

Supositoria Bisakodil mengandung Bisakodil, $C_{22}H_{19}NO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bisakodil BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah supositoria setara dengan lebih kurang 150 mg bisakodil ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml, tambahkan 75 ml *heksan P*, panaskan di atas tangas uap sampai melebur. Saring larutan melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang, menggunakan pompa hisap udara. Cuci residu dengan lebih kurang 100 ml *heksan P* hangat hingga bebas lemak, lanjutkan penghisapan hingga residu kering. Larutkan residu dengan membilas saringan dengan lebih kurang 50 ml *aseton P* hangat, kumpulkan filtrat dalam gelas piala 150 ml, uapkan di atas tangas uap sampai lebih kurang 5 ml. Pada cairan residu tambahkan lebih kurang 75 ml air, panaskan di atas tangas uap selama 15 menit, dinginkan. Gores dinding bagian dalam gelas piala untuk mempercepat penghabluran, saring hablur dan keringkan pada suhu 100° selama lebih kurang 15 menit; hablur melebur pada suhu antara 129° dan 135° dan memenuhi uji *Identifikasi A* pada *Bisakodil*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *natrium asetat 0,074 M* dalam air (atur pH hingga 7,4 dengan penambahan *asam asetat P 2,5%*) dengan *asetonitril P (55:45)*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bisakodil BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah supositoria setara dengan lebih kurang 100 mg bisakodil, masukkan ke dalam corong pisah 500 ml, tambahkan 150 ml *n-heksan P*, kocok hingga supositoria larut. Tambahkan 50 ml *asetonitril P*, kocok selama 1 menit dan biarkan memisah. Alirkan lapisan bagian bawah ke dalam labu tentukur 200-ml, ekstraksi lapisan *n-heksan* yang tersisa dalam corong pisah dua kali, tiap kali dengan 50 ml *asetonitril P*, kumpulkan lapisan bawah ke dalam labu

tentukur di atas. Encerkan kumpulan ekstrak dalam labu tentukur dengan *asetonitril P* sampai tanda, kocok dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm, kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung berisi bahan pengisi *L2*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg bisakodil, $C_{22}H_{19}NO_4$, dalam supositoria yang digunakan dengan rumus:

$$200 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Bisakodil 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 tidak lebih dari 30° .

TABLET LEPAS TUNDA BISAKODIL

Bisacodyl Delayed-Release Tablet

Tablet Lepas Tunda Bisakodil mengandung Bisakodil, $C_{22}H_{19}NO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bisakodil BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Maserasi sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 300 mg bisakodil dengan 100 ml *aseton P*. Panaskan di atas tangas uap hingga mendidih, saring dan uapkan hingga lebih kurang 20 ml. Tambahkan 200 ml air, hangatkan di atas tangas uap, alirkan gas *nitrogen P* di atas permukaan untuk menguapkan *aseton*. Setelah 30 menit, dinginkan, saring melalui penyaring kaca masir. Buang filtrat, larutkan hablur dalam 50 ml *aseton P*, uapkan hingga lebih kurang 15 ml. Tambahkan lebih kurang 75 ml air, panaskan di atas tangas uap selama 15 menit, dinginkan. Gores dinding bagian dalam gelas piala untuk mempercepat penghabluran. Saring hablur dan keringkan pada suhu 100° selama 15 menit. Hablur memenuhi uji *Identifikasi A* pada *Bisakodil*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Waktu hancur <1251> Lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet Lepas Lambat*: tablet tidak hancur setelah 1 jam dalam *Cairan lambung buatan LP*, tetapi larut dalam waktu 45 menit dalam *Cairan usus buatan LP*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Suppositoria Bisakodil*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg bisakodil, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 25 ml air, kocok secara mekanik selama 15 menit dan sonikasi selama 15 menit. Tambahkan 100 ml *asetonitril P*, kocok secara mekanik selama 15 menit dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring.

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 bisakodil, $C_{22}H_{19}NO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

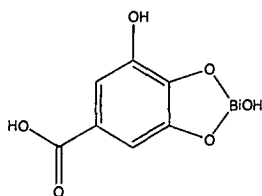
$$200 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Bisakodil 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 tidak lebih dari 30°.

Penandaan Pada etiket tertera tablet salut enterik.

BISMUT SUBGALAT Bismuth Subgallate



Garam basa bismut asam galat [99-26-3]
 $C_7H_5BiO_6$

BM 394,09

Bismut Subgalat adalah garam basa yang jika dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam mengandung tidak kurang dari 52,0% dan tidak lebih dari 57,0% Bi_2O_3 .

Pemerian Serbuk amorf, kuning terang; tidak berbau; tidak berasa; stabil di udara tetapi dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter; mudah larut dalam asam klorida encer hangat, dalam asam nitrat hangat atau dalam asam sulfat hangat disertai dengan penguraian; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida, membentuk larutan jernih warna kuning yang cepat berubah menjadi merah gelap; tidak larut dalam asam mineral sangat encer.

Identifikasi

A. Jika dipanaskan sampai merah: mula-mula mengarang, kemudian meninggalkan residu berwarna kuning. Residu menunjukkan reaksi *Bismut* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Kocok lebih kurang 100 mg zat dengan *hidrogen sulfida LP* berlebih, saring dan didihkan untuk membebaskan gas terlarut. Dinginkan dan tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna biru lembayung.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Nitrat Campur lebih kurang 100 mg zat dengan 5 ml *asam sulfat 2 N* dan 5 ml *besi(II)sulfat LP*, saring dan tuangkan filtrat hati-hati melalui dinding tabung reaksi pada 5 ml *asam sulfat P*: tidak terjadi warna cokelat kemerahan pada bidang batas kedua cairan.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 1,0 g zat dengan 20 ml campuran *asam asetat 6 N* dan air volume sama, dinginkan dan saring. Endapkan bismut dari filtrat dengan mengalirkan *hidrogen sulfida P*, didihkan dan saring. Tambahkan 5 tetes *asam sulfat P* pada filtrat, uapkan hingga kering, pijarkan hingga bobot tetap. Bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Arsen <321> Tidak lebih dari 7,5 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Gerus 400 mg zat dengan *kalsium hidroksida P* bobot sama, pijarkan. Larutkan residu dalam 5 ml *asam klorida 3 N*: tanpa perlakuan lebih lanjut, larutan memenuhi *Uji Batas Arsen*.

Tembaga, Timbal, Perak Pijarkan 3 g zat dalam krus porselen, dinginkan dan tambahkan hati-hati tetes demi tetes *asam nitrat P* secukupnya sambil dihangatkan hingga larut. Uapkan larutan hingga kering, pijarkan dan dinginkan. Larutkan residu hati-hati dalam *asam nitrat P* secukupnya dengan pemanasan hati-hati, pekatkan larutan hingga lebih kurang 4 ml. Tuang ke dalam 100 ml air,

saring, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga 20 ml, saring dan bagi filtrat menjadi beberapa bagian masing-masing 5 ml. Gunakan sebagai larutan uji untuk *Tembaga*, *Timbal* dan *Perak* lakukan seperti tertera pada *Bismut Subnitrat*.

Asam galat bebas Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Kocok 1,0 g zat dengan 20 ml *etanol P* selama 1 menit, saring dan uapkan filtrat hingga kering di atas tangas uap, keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, pijarkan dalam krus porselen. Biarkan dingin, tambahkan *asam nitrat P* tetes demi tetes, sambil dihangatkan hingga larut. Uapkan hingga kering dan pijarkan hati-hati hingga bobot tetap. Dari bobot residu yang diperoleh, hitung persentase, Bi_2O_3 , dalam contoh yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

BISMUT SUBKARBONAT **Bismuth Subcarbonate**

Bismut Subkarbonat mengandung tidak kurang dari 97,6% dan tidak lebih dari 100,7% $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter; larut dalam asam encer, membentuk gelembung gas.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Bismut* cara *A* dan *B* dan *Karbonat* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,05% lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan persediaan Campur 5,0 g zat dengan 10 ml air, tambahkan 20 ml *asam nitrat P*, hangatkan hingga larut, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Larutan uji Tambahkan 4 ml *asam nitrat P* pada 6,6 ml *Larutan persediaan* dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Sejumlah 15,0 ml *Larutan uji* tidak lebih keruh dari 70 μl *asam klorida 0,020 N*, yang diperlakukan sama.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 10 mg (1,0%); lakukan penetapan sebagai berikut: didihkan 1,0 g zat dengan 20 ml campuran *asam asetat P*-air (1:1). Setelah

2 menit, dinginkan dan saring. Kumpulkan filtrat, cuci residu dengan 20 ml air dan tambahkan air cucian ke dalam filtrat. Tambahkan 2 ml *asam klorida 2 N* dan 20 ml air pada larutan ini. Panaskan hingga mendidih dan tambahkan *hidrogen sulfida P* ke dalam larutan hingga terbentuk endapan. Dinginkan campuran dan saring. Kumpulkan filtrat, cuci residu dengan air dan tambahkan air cucian ke dalam filtrat. Uapkan larutan hingga kering di atas tangas air. Tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P* pada residu, keringkan perlahan, dinginkan dan timbang.

Nitrat Tidak lebih dari 0,4%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Titran indigo karmin Larutkan 4 g *indigo karmin P* dalam 900 ml air, tambahkan 2 ml *asam sulfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Buat larutan *kalium nitrat P* dalam air yang mengandung 0,0815 mg per ml (setara dengan 0,05 mg nitrat per ml). Pipet 20 ml larutan ini ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml.

Larutan uji Tambahkan 20,0 ml air ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml yang berisi 250 mg bismut subkarbonat, goyang hingga tersuspensi.

Prosedur Tambahkan 0,05 ml *Titran indigo karmin* ke dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Tambahkan 30 ml *asam sulfat P* secara hati-hati dan segera titrasi dengan *Titran indigo karmin*, sampai terbentuk warna biru stabil. Volume *Titran indigo karmin* yang digunakan untuk *Larutan uji* tidak lebih banyak dari *Larutan baku*.

Perak Tidak lebih dari 25 bpj; Lakukan penetapan sebagai berikut: tambahkan 1 ml air dan 4 ml *asam nitrat P* pada 2,0 g zat, panaskan perlahan hingga larut dan encerkan dengan air hingga diperoleh 11 ml larutan, dinginkan. Tambahkan 2 ml *asam klorida 1 N*, biarkan di tempat gelap selama 5 menit: tidak lebih keruh dari campuran 10 ml larutan yang mengandung perak nitrat 7,87 μg per ml, 1 ml *asam nitrat P* dan 2 ml *asam klorida 1 N* yang diperlakukan sama.

Arsen <321>*Metode 1* Tidak lebih dari 50 bpj. Lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: larutkan 600 mg zat dalam 35 ml *asam klorida 3 N*.

Tembaga Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan baku Masukkan 1,34 g *tembaga(II) klorida P*, 10 g *amonium klorida P* dan 3 ml larutan *natrium metabisulfit P* (275 mg per ml) ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan air sampai tanda. Larutan sediaan ini setara dengan 5 mg per ml tembaga. Encerkan secara bertahap dan kuantitatif sejumlah volume larutan yang telah diukur saksama dengan *asam nitrat 2 N* hingga kadar setara dengan 10 μg per ml tembaga. Campur 0,25 ml larutan ini dengan 9,75 ml air.

Larutan uji Tambahkan 2 ml *amonium hidoksida 6 N* ke dalam 5 ml larutan sediaan yang diperoleh dari *Uji Klorida*, encerkan dengan air hingga 50 ml dan saring.

Prosedur Tambahkan 1 ml larutan *natrium dietilditiokarbamat P* (1 dalam 1000) ke dalam 10 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*: warna *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Timbal Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

Pengencer Gunakan *Asam nitrat 6 N* bebas timbal.

Larutan baku Buat larutan tembaga nitrat dalam *Pengencer* dengan kadar 0,1598 mg per ml. Larutan ini mengandung timbal 100 µg per ml. Encerkan bertahap sejumlah volume larutan yang telah diukur saksama, dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan yang mengandung timbal 1,0; 2,0 dan 3,0 µg per ml.

Larutan uji Larutkan 12,5 g bismut subkarbonat dalam 75 ml *Pengencer*. Panaskan hingga mendidih selama 1 menit, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi timbal 283,3 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom; yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" timbal dan nyala udara asetilen menggunakan *Pengencer* 1:5 sebagai blangko. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar timbal dalam µg per ml. Hitung kadar timbal, *C*, µg per ml dalam *Larutan uji*. Hitung persentase timbal (Pb) dalam zat uji, dengan rumus:

$$\frac{C}{12.500}$$

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 3 ml *asam nitrat P*, encerkan dengan air hingga 250 ml, tambahkan 0,3 ml *jingga xilenol LP* dan titrasikan dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna kuning.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 12,75 mg $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

BISMUT SUBNITRAT

Bismuth Subnitrate

Bismut hidroksida nitrat oksida [1304-85-4]
 $\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$ BM 1461,99

Bismut Subnitrat adalah garam basa mengandung setara tidak kurang dari 79,0%, Bi_2O_3 , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih; agak higroskopis.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol; mudah larut dalam asam klorida dan dalam asam nitrat.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Bismut* cara *A* dan *Nitrat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Karbonat Tambahkan 3 g zat pada 3 ml *asam nitrat P* hangat; tidak terjadi gelembung gas. Tuang larutan ke dalam 100 ml air; terbentuk endapan putih, saring, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga 30 ml dan saring. Bagi filtrat menjadi beberapa bagian masing-masing 5 ml, gunakan untuk pengujian *Klorida*, *Sulfat*, *Tembaga*, *Timbal* dan *Perak*.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan menggunakan 10 ml larutan yang diperoleh dari uji *Karbonat*: larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari 0,50 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Pada 5 ml larutan yang diperoleh dari uji *Karbonat* tambahkan 5 tetes *barium nitrat LP*: tidak segera terjadi kekeruhan.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 1,0 g zat dengan 20 ml campuran *asam asetat 6 N* dan air volume sama, dinginkan dan saring. Tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N*, endapkan bismut dengan mengalirkan hidrogen *sulfida P*, didihkan dan saring. Pada filtrat tambahkan 5 tetes *asam sulfat P*, uapkan hingga kering dan pijarkan hingga bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Garam amonium Didihkan lebih kurang 100 mg zat dengan 5 ml *natrium hidroksida 1 N*: uap yang terjadi tidak mengubah warna kertas lakmus *merah P* lembab menjadi biru.

Arsen <321> Metode 1 Tidak lebih dari 8 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Campur 375 mg zat dengan 5 ml air, tambahkan 2 ml *asam sulfat P* dengan hati-hati dan panaskan sampai terjadi asap belerang trioksida dalam jumlah banyak. Dinginkan, tambahkan dengan hati-hati 10 ml air, uapkan lagi sampai terjadi asap kuat; ulangi jika perlu untuk menghilangkan sisa asam nitrat.

Tembaga Pada 5 ml larutan zat yang diperoleh dari uji *Karbonat* tambahkan *amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih: tidak terjadi warna kebiruan.

Timbal Pada 5 ml larutan zat yang diperoleh dari uji *Karbonat*, tambahkan 5 ml *asam sulfat 2 N*: larutan tidak berkabut.

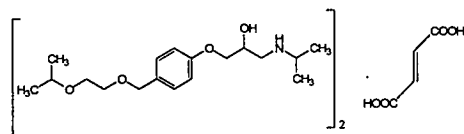
Perak Pada 5 ml larutan zat yang diperoleh dari uji *Karbonat* tambahkan *asam klorida P* tetes demi tetes: tidak terbentuk endapan yang tidak larut dalam *asam klorida P* sedikit berlebih, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 5 ml air dan 2 ml *asam nitrat P*, jika perlu hangatkan agar larut. Encerkan dengan air hingga 100 ml, tambahkan 0,3 ml indikator *jingga xilenol LP*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 MLV* hingga warna kuning.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 11,65 mg Bi_2O_3

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BISOPROLOL FUMARAT Bisoprolol Fumarate



(±)-1-[[α-(2-isopropoksietoksi)-p-tolil]oksi]-3-(isopropilamino)-2-propanol fumarat (2:1) (garam) [104344-23-2]
($C_{18}H_{31}NO_4$)₂. $C_4H_4O_4$ BM 766,96

Bisoprolol Fumarat mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,0%, ($C_{18}H_{31}NO_4$)₂. $C_4H_4O_4$, 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 suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti 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.

Tiap 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (35:65).

Fase gerak Tambahkan 5 ml *asam heptafluorobutirat P*, 5 ml *dietilamin 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *propranolol hidroklorida* dan *bisoprolol fumarat* dalam *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak bisoprolol dan puncak propanolol tidak kurang dari 7,0. 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 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 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.

TABLET BISOPROLOL FUMARAT Bisoprolol Fumarate Tablet

Tablet Bisoprolol Fumarat mengandung Bisoprolol Fumarat, (C₁₈H₃₁NO₄)₂.C₄H₄O₄, 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 cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran *diklormetan P-metanol P-amoniam P* (70:10:0,8).

Larutan baku Timbang sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFi*, larutkan dalam campuran *diklormetan 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 inasing-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*, biarkan merambat lebih kurang dua per tiga tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan 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 mlair.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah (C₁₈H₃₁NO₄)₂.C₄H₄O₄ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *metanol P-air- trietilamin P-asam fosfat P* (160:35:5:2,5).

Fase gerak Buat campuran *trietilamin P-air-metanol P* (2:100:68), atur pH hingga 4,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *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 alikuot dan encerkan dengan volume sama, menggunakan *Pengencer*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 33 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak bisoprolol. Hitung jumlah dalam mg bisoprolol fumarat, (C₁₈H₃₁NO₄)₂.C₄H₄O₄ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) (C₁₈H₃₁NO₄)₂.C₄H₄O₄, 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 $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$ yang terlarut seperti tertera pada Uji 1.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (35:65).

Fase gerak Tambahkan berturut-turut 5 ml *asam heptafluorobutirat P*, 5 ml *dietilamin 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan propranolol hidroklorida dan bisoprolol fumarat dalam *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,5 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak bisoprolol dan puncak propranolol tidak kurang dari 7,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti 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, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$, 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*.

BLEOMISIN SULFAT Bleomycin Sulfate

Bleomisin Sulfat adalah garam Sulfat Bleomisin, suatu campuran glikopeptida sitotoksik yang di hasilkan dari pertumbuhan *Streptomyces verticillus* atau dihasilkan dengan cara lain. Potensi tidak kurang dari 1,5 unit bleomisin dan tidak lebih dari 2,0 unit per mg bleomisin.

Pemerian Serbuk amorf; krem.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Bleomisin Sulfat BPF1*; Sebelum digunakan, keringkan dalam desikator berisi *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu ruang selama 3 jam. Simpan dalam lemari pembeku, terlindung cahaya dan biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka, sangat higroskopis. *Endotoksin BPF1*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan infamerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bleomisin Sulfat BPF1*.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 unit per ml bleomisin.

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Tembaga Tidak lebih dari 0,1%.

Asam nitrat encer Encerkan 20 ml *asam nitrat P* dengan air hingga 2000 ml.

Larutan persediaan tembaga Timbang 1,0 g *tembaga P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 20 ml *asam nitrat P*, encerkan dengan *asam nitrat encer P*, sampai tanda. Simpan dalam botol polietilen. Larutan ini mengandung tembaga 1000 µg per ml.

Larutan baku Masukkan 5,0 ml *Larutan persediaan tembaga* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan

asam nitrat encer P, sampai tanda. Pipet berturut-turut 3, 9 dan 15 ml larutan ini ke dalam tiga labu tentukur 100-ml yang berbeda, encerkan masing-masing dengan asam nitrat encer P sampai tanda. Larutan baku ini berturut-turut mengandung tembaga 1,5; 4,5 dan 7,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, larutkan dalam 10,0 ml asam nitrat encer P.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang emisi 324,8 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang sesuai; yang dilengkapi dengan lampu "hollow cathode" tembaga dan nyala udara asetilen menggunakan asam nitrat encer P sebagai blangko. Buat kurva kalibrasi serapan Larutan baku terhadap kadar tembaga dalam µg per ml. Dari kurva yang diperoleh hitung kadar tembaga, C, dalam µg per ml Larutan uji. Hitung persentase tembaga dalam serbuk yang digunakan, dengan rumus:

$$\frac{C}{W}$$

W adalah bobot dalam mg zat uji.

Kandungan bleomisin Kandungan bleomisin A₂ adalah antara 55% dan 70%; bleomisin B₂ adalah antara 25% dan 32%; bleomisin B₄ tidak lebih dari 1%; persentase campuran bleomisin A₂ dan bleomisin B₂ tidak kurang dari 90%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang 960 mg natrium 1-pentanasulfonat P, larutkan dalam 1000 ml asam asetat 0,08 N yang telah diawaudarakan, atur pH hingga 4,3 dengan penambahan amonium hidroksida P, saring dan awaudarakan [Catatan Untuk memperoleh kromatogram yang memuaskan, dapat ditambahkan 1,86 g dinatrium edetat.] Gunakan gradien linier dari 10% - 40% metanol P dalam campuran larutan di atas dengan waktu pencampuran gradien 60 menit dan biarkan kromatografi berlanjut dengan campuran gradien terakhir selama 20 menit atau hingga dimetil bleomisin A₂ tereluasi.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam air yang telah diawaudarakan hingga kadar lebih kurang 2,5 unit per ml bleomisin. Simpan larutan ini dalam lemari pendingin sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi LI. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons dari semua puncak. Urutan eluasi adalah asam bleomisinat, bleomisin A₂ (puncak utama), bleomisin A₅, bleomisin B₂ (puncak utama), bleomisin B₄ dan dimetil bleomisin A₂. Hitung persentase dari bleomisin A₂, bleomisin B₂ dan bleomisin B₄ dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_f}{r_i} \right)$$

r_f adalah respons puncak bleomisin yang ditentukan dan r_i adalah jumlah respons semua puncak.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan bleomisin sulfat adalah steril, harus memenuhi persyaratan *Sterilitas dan Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Bleomisin untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan bleomisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk penyiapan sediaan injeksi harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Bleomisin untuk Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam dapar nomor 16 dan encerkan secara kuantitatif dengan dapar nomor 16 hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah volume Larutan uji yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan dapar nomor 16 hingga diperoleh Enceran larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika Bleomisin sulfat digunakan untuk penyiapan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses pembuatan sediaan injeksi.

BLEOMISIN UNTUK INJEKSI Bleomycin for Injection

Bleomisin untuk Injeksi mengandung Bleomisin Sulfat setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% bleomisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bleomisin Sulfat BPF1*; Sebelum digunakan keringkan dalam desikator berisi fosfor pentoksida P pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu ruang selama 3 jam. Simpan dalam lemari pembeku, terlindung cahaya dan biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka, sangat higroskopis. *Endotoksin BPF1*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 10,0 unit Endotoksin F1 per unit bleomisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Air <1031> *Metode I C* Tidak lebih dari 6,0% siapkan zat untuk tes berikut: Gunakan jarum suntik kering untuk menyuntikkan 4 ml metanol anhidrat melalui septum dari 2 wadah yang telah ditara berurutan dan kocok sampai larut. Gunakan jarum suntik yang sama, aspirasi isi dari dua wadah, pindahkan ke dalam labu titrasi dan titrasi. Lakukan penetapan blanko pada 8 ml metanol anhidrat. Tetapkan berat wadah kosong dan hitung presentasi air.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Identifikasi*, *pH*, *Tembaga* dan *Kandungan bleomisin* seperti tertera pada *Bleomisin Sulfat*. Juga memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

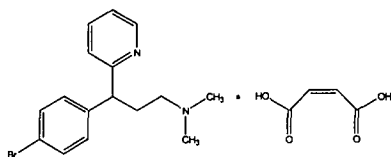
Penetapan kadar

Larutan uji Konstitusikan isi wadah seperti tertera pada etiket. Keluarkan seluruh isi menggunakan alat suntik jarum hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah volume *Larutan uji* yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

BROMFENIRAMIN MALEAT Brompheniramine Maleat



(±)-2-*p*-Bromo- α -2-(dimetilamino)etilbenzilpiridin
maleat (1:1) [980-71-2]

$C_{16}H_{19}BrN_2 \cdot C_4H_4O_4$

BM 435,31

Bromfeniramin Maleat dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{16}H_{19}BrN_2 \cdot C_4H_4O_4$.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Bromfeniramin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bromfeniramin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 35 μ g per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Bromfeniramin Maleat BPFI*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Jarak lebur <1021> Antara 130° dan 135°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 5 ml *metilen klorida P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,2 m x 4 mm x berisi bahan pengisi 3% fase diam G3 pada partikel penyangga *SIAB*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor masing-masing berturut-turut pada suhu 190°, 250° dan 250°. Gunakan *helium P* kering sebagai pembawa, atur laju alir hingga waktu retensi puncak utama 6 - 7 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak bromfeniramin maleat tidak lebih dari 1,8.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 1 μ l) *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak bromfeniramin dan ukur masing-masing respons puncak. Hitung persentase jumlah semua respons puncak asing (kecuali puncak pelarut dan asam maleat jika ada).

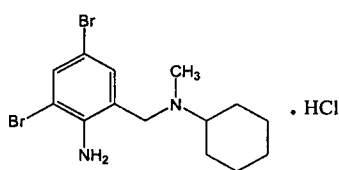
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 425 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial P, tambahkan 1 tetes indikator kristal violet LP. Titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 21,77 mg $C_{14}H_{19}BrN_2.C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

BROMHEKSIN HIDROKLORIDA

Bromhexine Hydrochloride



N-(2-Amino-3,5-dibromobenzil)-*N*-metilsikloheksanmin hidroklorida [611-75-6]
 $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$ BM 412,6

Bromheksin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% Bromheksin Hidroklorida, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, 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 metilen 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 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 W_6 .

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 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 trietilamin P dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran Larutan asam fosfat pH 7,0-asetonitril P (20:80). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan baku 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 248 nm dan kolom 12 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 "end capped" dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku 1, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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.

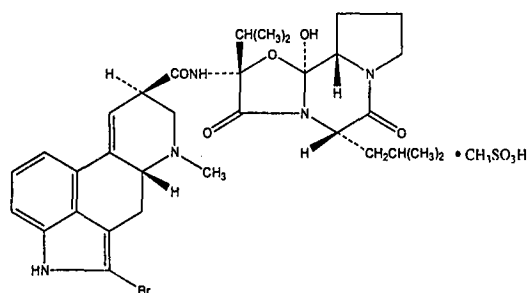
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 70 ml *etanol P* dan tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 N*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* tentukan titik akhir secara potensiometrik. Baca volume diantara 2 titik infleksi.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 41,26 mg $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$

Wadah dan penyimpanan Terlindung cahaya.

BROMOKRIPTIN MESILAT

Bromocriptine Mesilate



2-Bromoergokriptina monometanasulfonat (garam)

[22260-51-1]

$C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$

BM 750,70

Bromokriptin Mesilat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% Bromokriptin Mesilat, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih atau sedikit berwarna; tidak berbau atau berbau khas lemah.

Baku pembanding *Bromokriptin Mesilat BPF1*; higroskopis, lakukan penetapan senyawa mudah menguap menggunakan analisis termogravimetrik. Panaskan 5 - 10 mg zat, mulai dari 25° - 160° dengan kenaikan 10° per menit dan dialiri *nitrogen P* dengan laju alir lebih kurang 45 ml per menit. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat yang sejuk.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bromokriptin Mesilat BPF1*.

B. Larutkan lebih kurang 10 mg zat dalam 200 ml *asam metanasulfonat 0,1 M* dalam *metanol P*: spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Bromokriptin Mesilat BPF1*.

Warna dan Akromisitas <1291>

Larutan padanan Buat larutan A, B dan C yang masing-masing mengandung *kobalt(II) klorida LP*,

besi(III) klorida LP, *tembaga(II) sulfat LP* dan larutan *asam klorida P* (1 dalam 40) dengan perbandingan sebagai berikut: A. (3,0:3,0:2,4:31,6), B. (1,0:2,4:0,4:36,2) dan C. (0,6:2,4:0:37,0).

Prosedur Larutkan 100 mg zat dalam 10,0 ml *metanol P*, bandingkan larutan ini dengan 10 ml *Larutan padanan* dalam tabung yang jenisnya sama: larutan harus jernih dan warnanya tidak lebih gelap dari *Larutan padanan A, B* dan C.

Rotasi jenis <1081> Antara +95° dan +105°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat dalam 10 ml *metilen klorida P-metanol P* (1:1).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan penetapan dengan cara *Analisis Termal* <741>, tetapkan persentase zat yang menguap dengan analisis termogravimetrik menggunakan lebih kurang 10 mg zat yang ditimbang saksama. Panaskan zat uji dengan kenaikan 10° per menit dan dialiri *nitrogen P* dengan laju alir lebih kurang 45 ml per menit. Rekam termogram dari suhu 25°-160°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kandungan asam metanasulfonat Tidak kurang dari 12,5% dan tidak lebih dari 13,4%, CH_3SO_3H , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu titrasi, larutkan dalam 70 ml *metanol P*, titrasi dengan *kaliun hidroksida metanol 0,1 N LV* dengan dialiri gas *nitrogen P*, tentukan titik akhir secara potensiometrik dan lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *kaliun hidroksida metanol 0,1 N*
setara dengan 9,61 mg CH_3SO_3H

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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 7,0 Timbang saksama lebih kurang 27,22 g *kaliun 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 Campuran *metanol P-Dapar sitrat* (1:1).

Larutan A Campuran *Dapar fosfat pH 7,0-asetonitril P* (57:43).

Larutan B Campuran *Dapar fosfat pH 7,0-asetonitril P* (40:60).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah 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 BPFi*, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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:

$$1000 F \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif yang setara dengan 0,7 untuk tiap puncak eluasi pada waktu retensi relatif 0,9 atau kurang dan setara dengan 1,0 untuk semua puncak lainnya; *C* adalah kadar *Bromokriptin Mesilat BPFi* 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*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, masukkan ke dalam labu titrasi, larutkan dalam 80 ml campuran *anhidrida asetat P-asam asetat glasial P* (7:1). Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik dan lakukan titrasi blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 75,07 mg $C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya dan di tempat sejuk.

TABLET BROMOKRIPTIN MESILAT Bromocriptine Mesylate Tablet

Tablet Bromokriptin Mesilat mengandung Bromokriptin Mesilat, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4SO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bromokriptin Mesilat BPFi*; higroskopis, lakukan penetapan senyawa mudah menguap menggunakan analisis termogravimetrik. Panaskan 5 - 10 mg zat mulai dari 25° - 160° dengan kenaikan 10° per menit dan dialiri *nitrogen P* dengan laju alir lebih kurang 45 ml per menit. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk.

Identifikasi Harga *R_f* dan warna bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Enceran larutan baku* yang diperoleh pada penetapan *Senyawa sejenis*.

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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran metilen klorida *P-dioksan P-etanol P-amonium hidroksida P* (180:15:5:0,1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 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 *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Keringkan lempeng dalam aliran udara dingin selama 5 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan 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 dan tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan baku* 3,0% dan bercak sisa lain tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan baku* 1,0%.

Disolusi <1231>

Uji 1 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan 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 alikuot 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% 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 memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan 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 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 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 alikuot.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom

30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan alikuot 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 alikuot 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.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPF1*, larutkan dalam campuran *etanol P-air* (1:1) hingga kadar 57 µg per ml.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml campuran *etanol P-air* (1:1) dan kocok selama 30 menit. Encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda, saring melalui penyaring serat kaca berpori 0,7 µm, buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 306 nm terhadap blangko campuran *etanol P-air* (1:1). Hitung jumlah dalam mg bromokriptin, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{654,59}{750,70} \right) \left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

654,59 dan 750,70 berturut-turut adalah bobot molekul dari bromokriptin dan bromokriptin mesilat; *T* adalah jumlah bromokriptin dalam tablet yang tertera pada etiket dalam mg; *C* adalah kadar *Bromokriptin Mesilat BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar bromokriptin dalam µg per ml *Larutan uji*, dari jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan besarnya faktor pengenceran; *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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-amonium karbonat 0,01 M* (65:35), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 11 mg *Bromokriptin Mesilat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg bromokriptin, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 40 ml *metanol P* dan aduk selama 20 menit, terlindung cahaya. Saring

secara kuantitatif melalui penyaring kaca masir halus ke dalam labu tentukur 50-ml, cuci penyaring dengan *metanol P*, tambahkan cairan cucian pada filtrat dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: koefisien variasi pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg bromokriptin, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{654,59}{750,70} \right) 50 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

654,59 dan 750,70 adalah bobot molekul bromokriptin dan bromokriptin mesilat; *C* adalah kadar *Bromokriptin Mesilat BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah luas puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

BUAH ADAS MANIS

Anisi Fructus

Buah Adas manis adalah buah *Pimpinella anisum L.* (Familia *Umbelliferae*) telah dikeringkan. Kadar minyak atsiri tidak kurang dari 2,0% v/b.

Pemerian Bau menyerupai anetol.

Makroskopik Buah utuh dengan tangkai kecil tipis kaku, agak melengkung; kremokarp bulat telur, agak tertekan secara lateral, hijau kekuningan atau abu-abu kehijauan, panjang 3 - 5 mm, lebar hingga 3 mm, stilopodium dengan dua ujung tangkai pendek melengkung terbalik. Merikarp melekat dengan puncaknya pada karfopora dengan bidang permukaan sambungan dan permukaan punggung cembung yang akhirnya ditutup dengan trikoma berbintik-bintik pendek dapat dilihat menggunakan lensa dengan lima punggung bukit primer, terbentang membujur terdiri atas 3 punggung dorsal dan 2 punggung lateral, warna tidak mencolok dan pucat.

Mikroskopik Irisan melintang merikarp menunjukkan epikarp ditutup sejumlah rambut penutup pendek

biasanya berupa sel tunggal berbentuk kerucut dengan dinding tebal dan kulit luar berbintik-bintik. Pada sisi dorsal mesokarp menunjukkan sebagian besar lapisan sel vitae yang bersambungan. Punggung bukit mengandung jaringan fibrovaskuler yang sempit. Pada daerah sambungan terdapat sklerida sempit memanjang-membujur dengan banyak noktah. Endosperm di dalam selubung sel poligonal berdinding tebal, tidak berwarna, mengandung banyak tetesan minyak lemak butiran aleuron dan kalsium oksalat bentuk roset.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan uji Aduk 100 mg serbuk simplisia dengan 2 ml *diklorometan P* selama 15 menit saring, uapkan filtrat di atas tangas air pada suhu 60° dan larutkan residu dalam 0,5 ml *toluen P*.

Larutan pembanding Larutkan 3 µl anetol dan 40 µl minyak zaitun *P* dalam 1 ml *toluen P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah 2 µl dan 3 µl *Larutan uji* dan 1 µl, 2 µl dan 3 µl *Larutan pembanding* pada lempeng *Silika gel GF254* (diameter 10 - 40 µm, mengandung lebih kurang 13% kalsium hemihidrat dan 1,5% indikator fluoresein, intensitas maksimum pada 254 nm). Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak *toluen P* hingga merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng dan biarkan kering di udara. Amati lempeng dibawah cahaya ultraviolet 254 nm, bercak gelap sesuai dengan anetol terlihat pada bagian tengah kromatogram. Semprot lempeng dengan larutan segar *asam fosfomolibdat P 20%* dalam *etanol P* dan panaskan pada suhu 120° selama 5 menit. Kromatogram yang diperoleh dari 2 µl *Larutan uji* menunjukkan bercak warna biru dengan latar belakang kuning sesuai dengan bercak anetol. Ukuran bercak ini lebih besar dari kromatogram 1 µl dan lebih kecil dari kromatogram 3 µl *Larutan pembanding*. Bercak biru trigliserida terlihat pada sepertiga bagian bawah kromatogram *Larutan uji*, sesuai dengan letak bercak biru trigliserida minyak zaitun kromatogram *Larutan pembanding*.

Bahan asing Tidak lebih dari 2%, lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>*.

Abu tidak larut dalam asam Tidak lebih dari 2,5% lakukan penetapan sebagai berikut: Abu yang diperoleh dari penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>* ditambah 15 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, tutup krus dengan kaca arloji, dididihkan selama 10 menit dan biarkan dingin. Saring melalui kertas saring bebas abu, cuci dengan air panas sampai filtrat tidak bereaksi asam; keringkan dan pijarkan; biarkan dingin dalam desikator, timbang. Ulangi pemijaran hingga perbedaan dua kali penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 1 mg. Hitung persentase terhadap simplisia yang digunakan.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 12,0%; lakukan penetapan menggunakan 2 g serbuk.

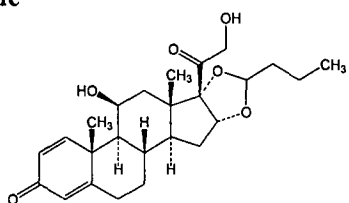
Air <1031> *Metode II* Tidak lebih dari 7,0% lakukan penetapan menggunakan 10 g serbuk.

Penetapan kadar Lakukan *Penetapan kadar minyak atsiri* dengan *Alat 1* seperti tertera *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>, menggunakan 10 g bahan, 100 ml air sebagai cairan destilasi, labu alas bulat 250 ml dan destilasi selama 2 jam.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan lembab.

BUDESONID

Budesonide



(*RS*)-11 β ,16 α ,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dionsiklik 16,17-asetal dengan butiraldehida.
[51372-29-3; 51372-28-2; 51333-22-3]

C₂₅H₃₄O₆

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, C₂₅H₃₄O₆, 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 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 heptan.

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 μ g 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; 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan baku, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (55:45). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 μ l *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase budesonid 21-asetat dalam zat yang digunakan 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan baku, Larutan uji Lakukan seperti 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 μ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dua epimer 11-ketobudesonid; 21-dehidrobudesonid; 14,15-dehidrobudesonid; dan epimer budesonid terelusi 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 Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 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; 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-[(1*RS*)-etilidenbis(oxo)]-11β,21-dihidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion.

³16α,17-[(1*RS*)-butilidenbis(oxo)]-11β-hidroksi-3,20-dioksopregna -1,4-diena-21-al.

⁴16α,17-[(1*RS*)-butilidenbis(oxo)]-11β-21-dihidroksipregna-1,4,14-triena-3,20-dion.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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±0,1.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (68:32), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Budesonid BPF1*, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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, C₂₅H₃₄O₆, 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, C₂₅H₃₄O₆, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

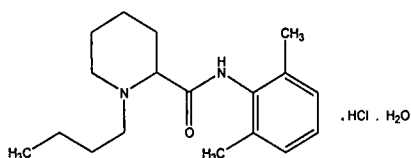
$$50 C \left[\frac{(r_{UA} + r_{UB})}{(r_{SA} + r_{SB})} \right]$$

C adalah kadar *Budesonid BPF1* 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.

BUPIVAKAIN HIDROKLORIDA
Bupivacaine Hydrochloride



(±)-1-Butil-2',6'-piperkoloksilidida monohidroklorida,
monohidrat [73360-54-0]
C₁₈H₂₈N₂O.HCl.H₂O BM 342,90
Anhidrat [18010-40-7] BM 324,90

Bupivakain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5%, C₁₈H₂₈N₂O.HCl, dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; melebur pada lebih kurang 248° disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform dan dalam aseton.

Baku pembanding *Bupivakain Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 230 mg zat dalam 15 ml air, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 1 ml *amonium hidroksida 6 N*, ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml *kloroform P*, uapkan kloroform pada suhu ruang dengan mengalirkan *nitrogen P* dan keringkan sisa dalam hampa udara. Tambahkan 2 ml *kloroform P* dan larutkan: spektrum serapan inframerah larutan dalam sel menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bupivakain Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 500 µg per ml dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Bupivakain Hidroklorida BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 271 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 50 mg zat dalam 10 ml air, masukkan ke dalam corong pisah kecil, basakan dengan *amonium hidroksida 6 N*, ekstraksi dengan 10 ml *eter P*:

lapisan air menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B dan C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Air <1031> Metode I Antara 4,0% dan 6,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Sisa pelarut Jumlah kandungan etanol dan isopropanol tidak lebih dari 2%. Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku etanol Pipet 2 ml *etanol mutlak P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung 0,08% etanol.

Larutan baku isopropanol Pipet 2 ml *isopropanol P* dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung 0,004% isopropanol.

Larutan uji Timbang saksama 1,0 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 4 mm berisi bahan pengisi S3. Pertahankan suhu injektor, kolom dan detektor masing-masing berturut-turut pada suhu 200°, 175° dan 280°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 40 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji, Larutan baku etanol* dan *Larutan baku isopropanol* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak etanol dan isopropanol. Hitung persentase etanol dengan rumus:

$$2 \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

dan hitung persentase isopropanol dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

r_U dan *r_S* berturut-turut adalah respons analit *Larutan uji* yang bersesuaian dengan analit dalam *Larutan baku etanol* dan *Larutan baku isopropanol*.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Campuran kloroform *P-isopropilamina P* (99:1).

Fase gerak Campuran heksan *P-isopropilamina P* (97:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bupivakain Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 20,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 20,0 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara hangat. Masukkan lempeng ke dalam bejana tertutup dengan cawan berisi 1 g *iodum P* dan biarkan selama lebih kurang 5 menit. Angkat lempeng, semprot lempeng dengan *asam sulfat 7 N*, amati kromatogram. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*; ukuran dan intensitas bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih dari bercak utama yang diperoleh dari *Enceran larutan baku* (0,5%) dan jumlah ukuran dan intensitas dari semua bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari empat kali bercak utama dari *Enceran larutan baku* (2,0%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, larutkan dalam 20 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP*, 3 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai titik akhir warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 32,49 mg $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI BUPIVAKAIN HIDROKLORIDA **Bupivacaine Hydrochloride Injection**

Injeksi *Bupivakain Hidroklorida* adalah larutan steril *bupivakain hidroklorida* dalam *Air untuk Injeksi*. Injeksi *bupivakain hidroklorida* mengandung *bupivakain hidroklorida*, $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bupivakain Hidroklorida BPF1*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan pada wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPF1* [Catatan Bersifat pirogenik,

penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg *bupivakain hidroklorida* dengan *asam klorida 0,01 N* hingga 25 ml dan lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik <261>*, mulai dari "Pindahkan larutan ke dalam corong pisah".

B. Waktu retensi puncak *bupivakain* dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mg *bupivakain hidroklorida*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat pH 6,8 Larutkan 1,94 g *kalium fosfat monobasa P* dan 2,48 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air. Jika perlu atur pH dengan *kalium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat 1 M* hingga pH 6,8.

Fase gerak Buat larutan segar campuran *asetonitril P-Dapar fosfat pH 6,8* (65:35). Jika perlu atur hingga pH $7,7 \pm 0,2$ dengan *asam fosfat 1 M*. Saring melalui penyaring membran 1 µm atau lebih halus dan awaudarakan.

Larutan baku internal Buat larutan *dibutil ftalat P* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 1,3 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Bupivakain Hidroklorida BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 10,0 ml air, jika perlu sonikasi. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 50 mg *bupivakain hidroklorida*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm, kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir 2 ml per menit. Suntikkan tiga kali *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor resolusi antara *bupivakain hidroklorida* dan *dibutil ftalat* tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif perbandingan puncak *bupivakain hidroklorida* terhadap puncak *dibutil ftalat* tidak lebih dari 1,0%.

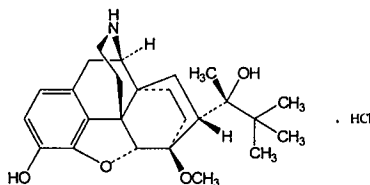
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif dibutlitalat dan bupivakain hidroklorida berturut-turut adalah lebih kurang 1,2 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg bupivakain hidroklorida, C₁₈H₂₈N₂O.HCl, dalam volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$W \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot dalam mg *Bupivakain Hidroklorida BPFi* dihitung sebagai anhidrat dalam *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak bupivakain hidroklorida terhadap baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I. Injeksi yang mengandung bupivakain hidroklorida 0,5% atau kurang dapat dikemas dalam wadah dosis ganda 50 ml.

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]
C₂₉H₄₁NO₄.HCl BM 504,10

Buprenorfin Hidroklorida mengandung C₂₉H₄₁NO₄.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 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 BPFi*.

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 tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Rotasi jenis <1081> Antara -92° dan -98°; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg zat per ml *metanol P*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-larutan amonium asetat P 1%-asam asetat glasial P (60:10:0,01), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Buprenorfin Hidroklorida BPFi* dan *Senyawa sejenis A Buprenorfin Hidroklorida BPFi*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right) \left(\frac{C_s}{C_r} \right)$$

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_r adalah kadar buprenorfin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*.

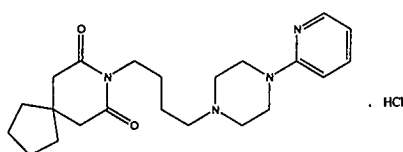
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP* dan 2 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna hijau. Jika perlu lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 50,41 mg $C_{29}H_{41}NO_4.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

BUSPIRON HIDROKLORIDA

Buspirone Hydrochloride



N-[4-[4-(2-Pirimidinil)-1-piperazinil]butil]-1,1-siklo
pentanadiacetamida monohidroklorida [33386-08-2]
 $C_{21}H_{31}N_5O_2 .HCl$ BM 421,96

Buspiron Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,5% $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam metanol dan dalam metilen klorida; agak mudah larut dalam etanol dan dalam asetonitril; sangat sukar larut dalam etil asetat; praktis tidak larut dalam heksan.

Baku pembanding *Buspiron Hidroklorida BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Setelah dibuka simpan dalam desikator. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan

gelombang yang sama seperti pada *Buspiron hidroklorida BPF1*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku* seperti pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> Metode II Tidak lebih dari 20 bpj.

Kandungan klorida Antara 8,0% dan 8,8%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 20 ml air, tambahkan 3 ml *asam nitrat P* dan 20,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV*, dididihkan perlahan selama lebih kurang 5 menit. Saring dan bilas labu dengan air beberapa kali hingga volume air pembilas lebih kurang 80 ml, bagi dalam jumlah kecil dan saring masing-masing bagian. Tambahkan 2 ml *besi(III) amonium sulfat P 8%*, sambil diaduk cepat. Titrasi kelebihan perak nitrat dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*, sambil dikocok kuat, hingga warna coklat-merah pucat. Lakukan penetapan blangko dengan cara *Titrasi residual* seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Tiap ml *perak nitrat 0,1 N* setara dengan 3,545 mg klorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Timbang 1,36 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida P 10%* (b/v) dan saring.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Buat larutan propilparaben dalam *metanol P* dengan kadar 2,5 mg per ml. Encerkan 25,0 ml larutan dengan air hingga 500,0 ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Buspiron hidroklorida BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 25 ml *asam klorida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml *asam klorida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara buspiron hidroklorida dan baku internal tidak kurang dari 4 dan simpangan baku relatif yang ditetapkan dari respons puncak buspiron pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif propilparaben lebih kurang 0,55 dan buspiron hidroklorida 1,0. Hitung jumlah dalam mg, buspiron hidroklorida, $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$, dengan rumus:

$$500 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Buspiron hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak buspiron hidroklorida terhadap propilparaben *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat, dan pada suhu ruang terkendali.

TABLET BUSPIRON HIDROKLORIDA Buspiron Hydrochloride Tablet

Tablet Buspiron Hidroklorida mengandung buspiron hidroklorida, $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Buspiron Hidroklorida BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Setelah dibuka simpan dalam desikator. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Serbukkan 20 tablet, tambahkan 50 ml *kloroform P*, aduk selama 3 - 5 menit, saring ke dalam labu penguapan 250 ml. Uapkan larutan dengan suatu evaporator yang berputar pada pemanasan rendah hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh dari hasil pemurnian yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Buspiron Hidroklorida BPF1*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,01 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Buspiron Hidroklorida BPF1* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 235 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Buspiron hidroklorida*.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet yang setara dengan lebih kurang 100 mg buspiron hidroklorida, ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 50 ml *asam klorida 1 N*, kocok selama 15 menit. Tambahkan lebih kurang 100 ml air, kocok selama 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda dan saring, buang 20 ml filtrat pertama. Pipet 10 ml filtrat dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Buspiron hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg buspiron hidroklorida, $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

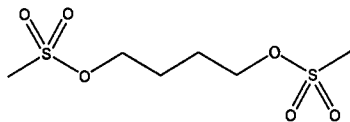
$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

L adalah jumlah mg buspiron hidroklorida per tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar buspiron hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Buspiron Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak buspiron hidroklorida terhadap propilparaben *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat dan pada suhu ruang terkendali.

BUSULFAN

Busulfan



1,4-Butanadiol dimetanasulfonat [55-98-1]

$C_6H_{14}O_6S_2$

BM 246,30

Busulfan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_6H_{14}O_6S_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Hati-hati jangan terhirup partikel busulfan dan hindari kontak dengan kulit.]

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Lebur lebih kurang 100 mg zat dengan lebih kurang 100 mg kalium nitrat P dan lebih kurang 250 mg butiran kalium hidroksida P. Dinginkan, larutkan residu dalam air, asamkan dengan asam klorida 3 N dan tambahkan beberapa tetes barium klorida LP: terbentuk endapan putih.

B. Pada 100 mg zat tambahkan 10 ml air dan 5 ml natrium hidroksida 1 N. Panaskan hingga diperoleh larutan jernih: terjadi bau khas asam metanasulfonat.

C. Dinginkan larutan yang diperoleh pada uji Identifikasi B dan bagi menjadi dua bagian yang sama. Pada larutan pertama tambahkan 1 tetes kalium permanganat LP: warna merah ungu berubah menjadi lembayung kemudian biru dan akhirnya berwarna hijau zamrud. Asamkan larutan kedua dengan asam sulfat 2 N, tambahkan 1 tetes kalium permanganat LP: warna permanganat tidak hilang.

Jarak lebur <1021> Antara 115° dan 118°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 60° dalam hampa udara hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml. Tambahkan lebih kurang 30 ml air, goyangkan, tambahkan fenoltalein LP dan netralkan dengan natrium hidroksida 0,05 N. Hubungkan labu dengan pendingin udara, refluks dan didihkan perlahan-lahan selama tidak kurang dari 30 menit, tambahkan air agar volume tetap. Dinginkan hingga suhu ruang. Titrasi dengan natrium hidroksida 0,05 N LV, menggunakan indikator fenoltalein LP.

Tiap ml natrium hidroksida 0,05 N setara dengan 6,158 mg $C_6H_{14}O_6S_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tercantum peringatan penanganan secara hati-hati untuk mencegah terhirup atau kontak dengan kulit.

TABLET BUSULFAN

Busulfan Tablet

Tablet Busulfan mengandung Busulfan, $C_6H_{14}O_6S_2$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Serbukkan sejumlah tablet secukupnya, ekstraksi beberapa kali dengan aseton P. Uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap dengan aliran udara sampai kering; residu memenuhi uji Identifikasi seperti tertera pada Busulfan, dan melebur pada suhu lebih kurang 115°.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit; lakukan penetapan tanpa menggunakan cakram.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

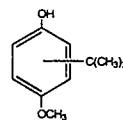
Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 40 tablet. [Perhatian Hindari terhirupnya serbuk halus.] Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 80 mg busulfan, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 20 ml aseton P sambil diaduk, diamkan agar zat yang tidak larut mengendap, kemudian tuang beningan melalui penyaring kaca masir ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml. Uapkan kumpulan ekstrak aseton sampai lebih kurang 10 ml, tambahkan fenoltalein LP dan netralkan dengan natrium hidroksida 0,05 N. Uapkan sampai kering, tambahkan 30 ml air dan lanjutkan penetapan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Busulfan, mulai dari "Hubungkan labu".

Tiap ml natrium hidroksida 0,05 N setara dengan 6,158 mg $C_6H_{14}O_6S_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BUTIL HIDROKSIANISOL

Butyl hydroxyanisole



tert-Butil-4-metoksifenol [25013-16-5]

$C_{11}H_{16}O_2$

BM 180,25

Butil Hidroksianisol mengandung tidak kurang dari 98,5% $C_{11}H_{16}O_2$.

Pemerian Padatan seperti lilin; putih atau agak kekuningan; bau khas lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam propilenglikol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding 3-*tert*-Butil-4-hidroksianisol BPF_I; simpan dalam wadah tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. 2-*tert*-Butil-4-hidroksianisol BPF_I; simpan dalam wadah tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Pada 5 ml larutan zat dalam etanol P 72% (1 dalam 10.000) tambahkan 2 ml larutan natrium borat P (1 dalam 50) dan 1 ml larutan 2,6-diklorokuinon-klorimida P dalam etanol mutlak P (1 dalam 10.000); terjadi warna biru.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan 10 g.

Arsen <321> Metode II Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama 500 mg 4-*tert*-butilfenol, larutkan dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan aseton P sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama 3-*tert*-Butil-4-hidroksianisol BPF_I, larutkan masing-masing dalam Larutan baku internal hingga kadar lebih kurang 9 mg 3-*tert*-Butil-4-hidroksianisol BPF_I dan lebih kurang 1 mg 2-*tert*-Butil-4-hidroksianisol BPF_I per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, larutkan dalam labu tentukur 10-ml dengan Larutan baku internal, encerkan dengan Larutan baku internal sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom tahan karat 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 10% fase cair G26 pada partikel penyangga SIA. Pertahankan suhu kolom antara 175° - 185°. Gunakan helium P kering sebagai gas pembawa. Suntikkan beberapa kali Larutan baku dan rekam luas puncak seperti tertera pada Prosedur: Simpangan baku relatif tidak lebih dari 2% untuk 3-*tert*-Butil-4-hidroksianisol dan 6% untuk isomer 2-*tert*-Butil-4-hidroksianisol; resolusi, R, kedua isomer tidak kurang dari 1,3 dan faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Ukur luas puncak tiap isomer dan baku internal dalam tiap kromatogram dan hitung jumlah dalam mg, tiap isomer butil hidroksianisol, $C_{11}H_{16}O_2$, yang digunakan dengan rumus:

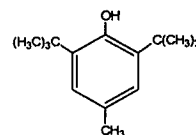
$$10 C_s \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C_s adalah kadar isomer dalam mg tiap ml isomer dalam Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan luas puncak tiap isomer dan baku internal dalam kromatogram Larutan baku dan Larutan uji. Hitung jumlah dalam mg dengan menambahkan jumlah kedua isomer.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BUTIL HIDROKSITOLUEN

Butyl Hydroxytoluene



2,6-Di-*tert*-butil-*p*-kresol [128-37-0]

$C_{15}H_{24}O$

BM 220,35

Butil Hidroksitoluen mengandung tidak kurang dari 99,0% $C_{15}H_{24}O$.

Pemerian Hablur padat; putih; bau khas lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam propilenglikol; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi Pada 10 ml larutan zat dalam metanol P (1 dalam 100.000) tambahkan 10 ml air, 2 ml larutan natrium nitrit P (3 dalam 1000) dan 5 ml larutan dianisidina dihidroklorida P (1 dalam 500), yang dibuat dengan melarutkan 200 mg dianisidina dihidroklorida P dalam campuran 40 ml metanol P dan 60 ml asam klorida 1 N: terjadi warna jingga merah dalam waktu 3 menit. Tambahkan 5 ml kloroform P, kocok: lapisan kloroform menunjukkan warna ungu atau warna magenta yang memudar bila terkena cahaya.

Suhu beku <1101> Tidak kurang dari 69,2°; sesuai tidak kurang dari 99,0% $C_{15}H_{24}O$.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,002%; lakukan penetapan dengan cara berikut: Timbang saksama lebih kurang 50 g zat, masukkan dalam krus yang telah ditara, pijarkan hingga mengarang dan dinginkan, basahi abu

dengan 1 ml *asam sulfat P* dan lanjutkan pemijaran hingga sempurna dengan pemanasan pada suhu $80^{\circ}\pm 25^{\circ}$ selama 15 menit sampai bobot tetap.

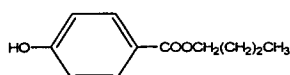
Arsen <321> Metode II Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BUTILPARABEN

Butylparaben



Butil-p-hidroksibenzoat [94-26-8]

$C_{11}H_{14}O_3$

BM 194,23

Butylparaben mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% Butylparaben, $C_{11}H_{14}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur halus tidak berwarna atau serbuk putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam gliserin; mudah larut dalam aseton, dalam etanol, dalam eter dan dalam propilen glikol.

Baku pembanding *Butylparaben BPF1*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Butylparaben BPF1*.

Keasaman Panaskan 750 mg zat dalam 15 ml air pada suhu 80° selama 1 menit, dinginkan dan saring: filtrat bereaksi netral atau asam terhadap *lakmus P*. Pada 10 ml filtrat, tambahkan 0,20 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan 2 tetes *merah metil LP*: larutan berwarna kuning.

Jarak lebur <1021> Antara 68° dan 72° .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat masukkan ke dalam labu, tambahkan 40,0 ml *natrium hidroksida 1 N LV* dan bilas dinding labu, tambahkan 5 tetes *biru bromotimol LP*. Titrasi kelebihan natrium hidroksida dengan *asam sulfat 1 N LV* sampai pH 6,6 dengan membandingkan warna *dapar fosfat pH 6,6* yang

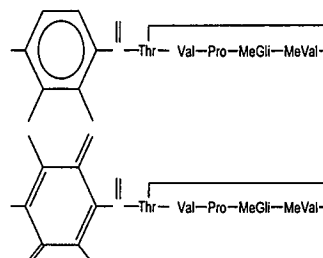
mengandung indikator dengan perbandingan sama. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium hidroksida 1 N* setara dengan 194,2 mg $C_{11}H_{14}O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DAKTINOMISIN

Dactinomycin



Aktinomisin D [50-76-0]

$C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$

BM 1255,42

Dactinomisin mengandung tidak kurang dari 950 μg dan tidak lebih dari 1030 μg $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$, per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Penanganan harus hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel Dactinomisin dan kontak dengan kulit.]

Pemerian Serbuk hablur, merah terang; agak higroskopis; dapat dipengaruhi oleh cahaya dan panas.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol; larut dalam air pada suhu 10° dan sukar larut dalam air pada suhu 37° ; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Dactinomisin BPF1*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPF1* [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.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 40.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dactinomisin BPF1*; serapan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 445 nm tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0% dari *Dactinomisin BPF1* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan dan potensi *Baku pembanding*. Perbandingan serapan pada 240 nm dan pada 445 nm antara 1,30 dan 1,50.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 100 unit *Endotoksin BPFi* per mg.

Rotasi jenis <1081> Antara -292° dan -317° , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan pada suhu 20° , menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 1 mg zat per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan *Gunakan Larutan uji dan Larutan baku yang dibuat segar, terlindung dari cahaya.*]

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-natrium asetat* 0,04 M-asam asetat 0,07 M (46:25:25), saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 μm , atau yang lebih kecil dan awaudarakan. [Catatan *Kadar asetonitril dapat beragam untuk memperoleh kinerja sistem kromatografi dan waktu eluasi yang sesuai.*]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Daktinomisin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 1200 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat larutkan dalam *Fase gerak* hingga 25,0 ml.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan tiga kali penyuntikan ulang *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi *daktinomisin* lebih kurang 25 menit. Hitung potensi dalam μg *daktinomisin*, $\text{C}_{62}\text{H}_{86}\text{N}_{12}\text{O}_{16}$, per mg dengan rumus:

$$25 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Daktinomisin BPFi* dalam μg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg *daktinomisin* yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan panas yang berlebihan.

DAKTINOMISIN UNTUK INJEKSI Dactinomycin for Injection

Daktinomisin untuk Injeksi adalah campuran steril dari *Daktinomisin* dan *Manitol*. Mengandung *Daktinomisin*, $\text{C}_{62}\text{H}_{86}\text{N}_{12}\text{O}_{16}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, hanya untuk jumlah 0,5 mg tiap wadah yang tertera pada etiket. [Perhatian *Cegah terhirupnya partikel Daktinomisin dan kontak dengan kulit.*]

Baku pembanding *Daktinomisin BPFi*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° sebelum digunakan. *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.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, *daktinomisin* untuk injeksi yang telah dikonstitusi memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan lebih kurang 25 μg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Daktinomisin BPFi*. Perbandingan serapan pada 240 nm dan serapan 445 nm adalah antara 1,30 dan 1,50.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 100,0 unit *Endotoksin FI* per mg *daktinomisin*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan pengujian dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*, menggunakan sediaan uji yang dibuat sebagai berikut: konstitusi secara aseptis masing-masing wadah dengan menyuntikkan *Air untuk Injeksi* melalui penutup. Sebelum disaring, kumpulkan isi semua wadah secara aseptis dengan penambahan 200 ml *Cairan A*.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *kromatografi* <931>. [Catatan *Gunakan larutan baku*

dan Larutan uji yang dibuat segar, terlindung dari cahaya.]

Fase gerak Campur asetonitril P-air (6:4), saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awadarkan. [Catatan Kadar asetonitril P dapat beragam untuk memperoleh kinerja Sistem kromatografi dan waktu eluasi yang sesuai.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Daktinomisin BPF1, larutkan dan encerkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume Fase gerak, tambahkan ke dalam satu wadah Daktinomisin untuk Injeksi hingga kadar lebih kurang 250 µg daktinomisin per ml, bila perlu saring untuk memperoleh larutan jernih.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2; 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, ukur respons puncak utama. Waktu retensi daktinomisin lebih kurang 6 menit. Hitung potensi dalam mg daktinomisin, C₆₂H₈₆N₁₂O₁₆, per mg dengan rumus:

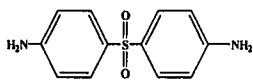
$$\left(\frac{CV}{1000}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

C adalah kadar daktinomisin dalam µg per ml Larutan baku; V adalah volume Larutan uji dalam ml; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam Wadah untuk padatan steril tidak tembus cahaya seperti tertera pada Injeksi.

DAPSON

Dapsone



4,4'-Sulfonildianilina [80-08-0]

C₁₂H₁₂N₂O₂S

BM 248,30

Dapsone mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₂H₁₂N₂O₂S dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih krem; tidak berbau; rasa agak pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol; larut dalam aseton dan dalam asam mineral encer; sangat sukar larut dalam air.

Baku pembanding Dapsone BPF1; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Dapsone BPF1.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 200.000) dalam metanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Dapsone BPF1.

Jarak lebur <1021> Antara 175° dan 181°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan campuran 100 mg zat dan 100 mg magnesium oksida P.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran kloroform P-aseton P-n-butilalkohol P-asam format P (60:15:15:10). [Catatan Fase gerak di buat segar, jenuhkan bejana kromatografi dengan fase gerak selama 30 menit sebelum digunakan.]

Penjerap Campuran silika gel P untuk lapis tipis kinerja tinggi setebal 150 - 200 µm.

Penampak bercak Larutan 4-dimetil-amino sinamaldehida P 0,1% dalam campuran volume sama asam asetat glasial P dan air.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah Dapsone BPF1 larutkan dalam metanol P hingga kadar 12,5 mg per ml.

Larutan baku B Encerkan sejumlah volume Larutan baku A dengan metanol P hingga kadar 125 µg per ml.

Larutan baku C Encerkan sejumlah volume Larutan baku B dengan metanol P hingga kadar 62,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam metanol P hingga kadar 12,5 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 4 µl Larutan uji dan Larutan baku pada lempeng kromatografi. Keringkan dengan dialiri nitrogen P. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak, biarkan merambat hingga tiga per empat

tinggi lempeng. Angkat lempeng biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Amati bercak dengan segera dan bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* terhadap bercak utama dari *Larutan baku*: tidak ada bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* yang lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku C* (0,5%) dan jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 dicampur sejumlah *heksan P* sampai tanda, campur dan biarkan dingin hingga suhu ruang.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dapson BPHI*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 10 µm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* seperti 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, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dapson BPHI* 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, tidak tembus cahaya.

TABLET DAPSON Dapson Tablet

Tablet Dapson mengandung Dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dapson BPHI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk halus tablet yang setara dengan lebih kurang 100 mg dapson ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 5 ml *aseton P*, kocok selama 5 menit, saring dan uapkan filtrat hingga kering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam, residu memenuhi *Identifikasi A* pada *Dapson*.

B. Gerus sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 100 mg dapson dengan 50 ml *metanol P* dan saring. Encerkan sejumlah filtrat dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan 1 dalam 200.000; larutan memenuhi *Identifikasi B* pada *Dapson*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml *asam klorida encer P* (2 dalam 100)

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, yang terlarut dengan mengukur serapan larutan yang dibuat sebagai berikut: masukkan alikot yang mengandung lebih kurang 0,2 mg dapson ke dalam labu tentukur 25-ml tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan air sampai tanda, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm dengan larutan baku pembanding yang diperlakukan sama.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100 ml, tambahkan 2 ml air dan biarkan selama 30 menit, goyangkan sesekali. Tambahkan lebih kurang 70 ml *metanol P* dan sonikasi hingga terdispersi sempurna, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan. Pipet sejumlah volume beningan, encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 8 µg dapson per ml. Timbang saksama sejumlah *Dapson BPHI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 8 µg per ml. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 296 nm terhadap blangko metanol. Hitung jumlah dalam mg, dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah dapson dalam tablet yang tertera pada etiket, dalam mg; *C* adalah kadar *Dapson BPFI*, dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar dapson dalam µg per ml *Larutan uji*, dihitung berdasarkan jumlah dapson per tablet yang tertera pada etiket dan besarnya pengenceran; *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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Dapson*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg dapson masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 150 ml *metanol P* dan masukkan ke dalam tangas ultrasonik pada suhu 35° selama 15 menit dengan sesekali dikocok. Dinginkan hingga suhu kamar, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus sejumlah campuran hingga jernih. Pipet 5 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Dapson*. Hitung jumlah dalam mg dapson, C₁₂H₁₂N₂O₂S, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dapson BPFI* dalam µg 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, tidak tembus cahaya.

DARAH Whole Blood

Darah adalah Darah yang telah dicampur dengan antikoagulan yang sesuai. Darah diperoleh dari donor sehat yang secara klinis, uji laboratorium terhadap darah dan riwayat medik, bebas dari zat yang dapat menularkan infeksi melalui tranfusi darah atau komponen darah. Pemeriksaan dan pengujian yang dilakukan ditetapkan oleh instansi yang berwenang. Dengan metode pengujian yang sensitif, darah memberikan reaksi negatif terhadap antigen permukaan hepatitis B. Kadar hemoglobin darah

dinyatakan dalam Baku Internasional untuk Hemoglobinsianida, tidak kurang dari 12,5%.

Pengambilan darah dilakukan secara aseptis melalui sistem steril tertutup yang terdiri dari pipa yang menghubungkan jarum suntik yang dimasukkan ke dalam vena donor, dengan wadah plastik atau wadah kaca steril yang telah berisi antikoagulan dan pengawet tidak lebih dari 22% v/v. Antikoagulan ditambahkan sebelum sterilisasi wadah. Tidak ditambahkan pengawet antimikroba. Wadah memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Wadah <1271>*. Bila pengambilan darah telah selesai wadah segera ditutup kedap untuk menghindari kontaminasi mikroorganisme dan didinginkan pada suhu 2° - 8°. Setiap wadah disertai wadah lain yang lebih kecil berisi darah untuk uji kompatibilitas dan uji lain. Kadar hemoglobin dalam campuran akhir darah dan larutan antikoagulan, dinyatakan dalam Baku Internasional untuk Hemoglobinsianida tidak kurang dari 9,7% v/v (dihitung dari kadar hemoglobin donor dan pengenceran yang disebabkan larutan antikoagulan).

Darah dalam wadah yang telah diambil untuk analisis tidak boleh digunakan untuk tranfusi. Oleh karena itu uji sterilitas dan penetapan kadar tidak harus dilakukan untuk isi setiap wadah. Instansi yang berwenang mengumpulkan darah bertanggung jawab terhadap kondisi pengumpulan dan penyimpanan darah sedemikian sehingga bila dilakukan pengujian, darah memenuhi persyaratan monografi.

Pemerian Cairan merah tua; bila dibiarkan terjadi pemisahan, lapisan bawah adalah endapan sel darah merah dan lapisan atas berwarna kuning adalah plasma bebas dari gejala hemolisis. Antara dua lapisan kemungkinan terdapat lapisan tipis berwarna keputih-putihan dari sel darah putih dan platelet.

Baku pembanding Hemoglobinsianida BPFI.

Golongan darah Lakukan penetapan golongan darah menggunakan contoh darah donor yang terpisah dengan menguji sel dan serum darah seperti tertera pada *Penetapan Golongan Darah ABO Donor <101>* dan menguji sel darah seperti tertera pada *Penetapan Golongan Rh Donor <111>*.

Hemolisin <2111> Lakukan penetapan terhadap darah golongan O yang akan ditranfusikan kepada pasien dengan golongan darah yang berbeda.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar hemoglobin menggunakan *Hemoglobinsianida BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu 2° - 8°. Dapat digunakan selama jangka waktu tertentu seperti tertera pada etiket.

DARAH SEDIKIT PLASMA Plasma Reduced Blood

Darah Sedikit Plasma dibuat dari darah yang diperoleh dari seorang donor dengan menghilangkan sejumlah plasma dan zat anti koagulan. Darah Sedikit Plasma mengandung volume padatan darah (VPD) antara 60% dan 65% ditetapkan dengan cara sentrifus. Pemisahan dilakukan dengan metode tertentu yang dapat mencegah kontaminasi mikroorganisme pada komponen sel darah atau plasma, sebaiknya dilakukan dengan sistem tertutup. Wadah segera ditutup kedap.

Darah donor yang akan digunakan untuk pembuatan sediaan ini sebaiknya berumur tidak lebih dari 14 hari sejak pengambilan darah dan disentrifus lebih dahulu untuk menghilangkan plasma dan zat anti koagulan.

Sebelum ditransfusikan, lakukan uji kompatibilitas dengan darah penerima dan identitas penerima harus dicantumkan pada wadah.

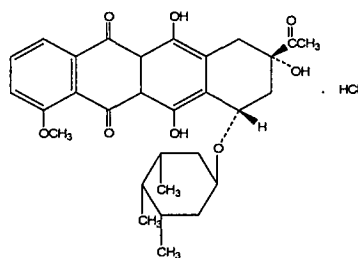
Pemerian Cairan berwarna merah tua. Jika dibiarkan sel darah merah akan mengendap dan terjadi lapisan bening (plasma) berwarna kuning.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah steril tertutup kedap, pada suhu 2° - 8°.

Penandaan Dalam etiket tertera (1) nomor kode donor darah asal, (2) golongan ABO dan Rh dari darah donor, antisera spesifik yang digunakan untuk uji, (3) tanggal setelah waktu tersebut tidak boleh ditransfusikan, (4) antikoagulan yang digunakan, (5) kondisi penyimpanan, (6) jika terlihat tanda-tanda kerusakan sediaan tidak dapat digunakan.

DAUNORUBISIN HIDROKLORIDA Daunorubicin Hydrochloride



(1S,3S)-3-Asetil-1,2,3,4,6,11-heksahidro-3,5,12-trihidroksi-10-metoksi-6,11-dioksa-1-naftasenil 3-amino-2,3,6-trideoksi- α -L-likso-heksopiranosida hidroklorida [23541]-50-6

$C_{27}H_{29}NO_{10} \cdot HCl$

BM 563,98

Daunoburisin Hidroklorida mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 842 μ g dan tidak lebih dari 1030 μ g, $C_{27}H_{29}NO_{10} \cdot HCl$ per mg. [Perhatian Hati-hati jangan

hirup partikel daunorubisin hidroklorida dan hindari kontak dengan kulit.]

Pemerian Serbuk hablur; merah jingga; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam aseton.

Baku pembanding *Daunorubisin Hidroklorida BPFI*; 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. Diamkan hingga suhu ruang sebelum dibuka.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Daunorubisin Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P (62:38), atur pH hingga 2,2 \pm 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 μ m atau lebih kecil dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Daunourubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 250 μ g per ml.

Larutan resolusi Timbang sejumlah doksorubisin hidroklorida larutkan dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 250 μ g 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak

seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif doksorubisin dan daunorubisin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak doksorubisin dan puncak daunorubisin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan 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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan panas berlebihan.

DAUNORUBISIN HIDROKLORIDA UNTUK INJEKSI

Daunorubicin Hydrochloride for Injection

Daunorubisin Hidroklorida untuk Injeksi adalah campuran steril dari Daunorubisin Hidroklorida dan manitol. Mengandung Daunorubisin, C₂₇H₂₉NO₁₀, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

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 cahaya, dalam lemari pembeku. Diamkan hingga suhu ruang sebelum dibuka. *Endotoksin BPF1 [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, larutan terkonstitusi yang dibuat dari Daunorubisin Hidroklorida untuk Injeksi memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 4,3 unit Endotoksin FI per mg daunorubisin.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dikonstitusikan seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%. Larutan uji dibuat seperti untuk bahan higroskopis.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi* dan *Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah* <1131>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Daunorubisin Hidroklorida*.

Larutan uji Pindahkan isi dari 1 vial injeksi daunorubisin dengan bantuan *Fase gerak* ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar daunorubisin hidroklorida lebih kurang 0,25 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Daunorubisin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg daunorubisin, C₂₇H₂₉NO₁₀, dalam vial yang digunakan dengan rumus:

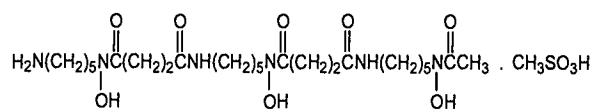
$$\left(\frac{CV}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Daunorubisin Hidroklorida BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak daunorubisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi* dan tidak tembus cahaya.

DEFEROKSAMIN MESILAT

Deferoxamine Mesylate



Garam monometanasulfonat dari Asam N-[15-[3-[(5-Aminopentil)hidroksikarbamoil]propionamido]-pentil]-3-[[5-(N-hidroksiasetamido)pentil]karbamoil]propionohidroksamat [138-14-7]

C₂₅H₄₈N₆O₈·CH₄O₃S

BM 656,79

Deferoksamin Mesilat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% Deferoksamin Mesilat, $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam metanol.

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 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.

Identifikasi Larutkan 5 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 2 ml larutan *natrium fosfat tribasa P* (1 dalam 200) campur, tambahkan 10 tetes larutan *β -nafiokuinon-4-natrium sulfonat P* (1 dalam 40); terjadi warna coklat kehitaman.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%, lakukan pemijaran menggunakan 2,0 g zat.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,012%; lakukan penetapan menggunakan 1,2 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,20 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat, bandingkan kekeruhan dengan 0,20 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Syarat lain Jika pada etiket tertera deferoksamin mesilat steril, memenuhi syarat *Uji sterilitas* <71>, *Penandaan* dalam *Injeksi* dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera deferoksamin mesilat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat *Uji Endotoksin Bakteri* <201> seperti tertera pada *Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan besi(III) klorida Larutkan 6,7 g *besi(III) klorida P* dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda, saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deferoksamin Mesilat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1000 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam air hingga 50,0 ml.

Prosedur Pipet 2 ml masing-masing *Larutan baku*, *Larutan uji* dan air sebagai blangko ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan masing-masing 3 ml *Larutan besi(III) klorida*, encerkan dengan air sampai tanda. Secara bersamaan ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 485 nm terhadap blangko. Hitung jumlah dalam mg deferoksamin mesilat, $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$, dengan rumus:

$$0,05C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Deferoksamin Mesilat BPFI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

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

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.

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 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.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan larutan terkonstitusi yang disiapkan dari deferoksamin mesilat untuk injeksi memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi Memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Deferoksamin Mesilat*.

pH <1071> Antara 4,0 sampai 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Endotoksin bakteri <201> Tidak boleh lebih dari 0,33 unit Endotoksin FI per mg deferoksamin mesilat.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 1,5%.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi* dan *Keseragaman sediaan* <911>.

Penetapan kadar

Larutan besi(III) klorida dan *Larutan baku* Lakukan seperti 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.

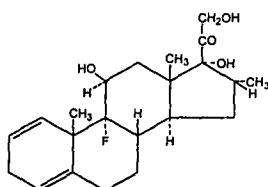
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Deferoksamin Mesilat*. Hitung jumlah dalam mg deferoksamin mesilat, C₂₅H₄₈N₆O₈.CH₄O₃S, dalam vial dengan rumus:

$$CV \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Deferoksamin Mesilat BPF1* 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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

DEKSAMETASON
Dexamethasone



9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion [50-02-2]

C₂₂H₂₉FO₅

BM 392,47

Deksametason mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₂₂H₂₉FO₅, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai praktis putih; tidak berbau; stabil di udara. Melebur pada suhu lebih kurang 250° disertai peruraian.

Kelarutan Agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sukar larut dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Deksametason BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksametason BPF1*. Jika menunjukkan perbedaan, secara terpisah larutkan sebagian zat uji dan baku pembanding dalam asetonitril P, uapkan masing-masing larutan hingga kering dan residu diuji kembali.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam metanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Deksametason BPF1*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +72° dan +80°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan terhadap larutan yang mengandung 100 mg zat dalam 10 ml dioksan P.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 250 mg zat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar 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 awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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. Pipet 33 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Dapar format* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L11. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 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.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P (lebih kurang 7:3), sedemikian hingga pada laju alir 2 ml per menit, waktu retensi deksametason lebih kurang 7 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 7,5 mg per ml. Encerkan sejumlah volume yang diukur saksama dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat. Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor ultraviolet 254 nm dan kolom 25 cm x 4 mm yang berisi bahan pengisi L7, dengan tekanan lebih kurang 1000 Psi. Atur parameter hingga respon puncak *Larutan baku* 60% skala penuh, simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (antara 15 µl dan 30 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Deksametason 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.

ELIKSIR DEKSAMETASON

Dexamethasone Elixir

Eliksir Deksametason mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_{22}H_{29}FO_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Deksametason BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji, diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Larutan baku Buat campuran *Deksametason BPF1* dalam *metilen klorida P-metanol P* (1:1) yang mengandung 0,5 mg per ml.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-aseton P-asam asetat glasial P* (80:40:1).

Prosedur Uapkan 9 ml *Larutan uji* di atas tangas uap hingga kering dan larutkan residu dalam 2 ml campuran *metilen klorida P-metanol P* (1:1). Totolkan secara terpisah 5 µl larutan ini dan 5 µl *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 merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas pelarut, dan biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet: harga *Rf* bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Etanol Antara 3,8% dan 5,7%, lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Etanol* <1041> *Metode II*, menggunakan *n-propanol P* sebagai larutan baku internal.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (1:2) sering dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPF1*, larutkan dalam campuran *metanol P-air* (1:2), jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume eliksir, campuran segar dan bebas dari gelembung udara setara dengan lebih kurang 1 mg deksametason, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Encerkan dengan air sampai tanda dan saring menggunakan penyaring membran yang sesuai.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah volume sama (antara 5 µl dan 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, per ml eliksir yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Deksametason BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume eliksir yang digunakan dalam ml; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI DEKSAMETASON Dexamethasone Injection

Injeksi Deksametason adalah larutan steril Deksametason dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Deksametason, C₂₂H₂₉FO₅, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deksametason BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFi* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 5 mg deksametason ke dalam corong pisah 50 ml, tambahkan 10 ml air dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*. Saring lapisan bawah melalui kapas yang telah dijenuhkan dengan *kloroform P*, ke dalam labu alas bulat 50 ml dan uapkan hingga kering. Larutkan sisa dalam 10 ml *kloroform P*.

Larutan pengembang Campuran metilen klorida *P*-*metanol P* (180 : 16).

Prosedur Amati bercak menggunakan larutan 1 bagian asam *p-toluensulfonat P* dalam 5 bagian campuran etanol *P-propilenglikol P* (9:1) setelah pemanasan.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 21,0 unit Endotoksin FI per mg.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat untuk *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (30:70), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan dalam *Fase gerak* mengandung lebih kurang 0,3 mg *Deksametason BPFi*, 1,35 mg benzil alkohol, 0,27 mg metilparaben dan 0,03 mg propilparaben per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 7,5 mg per ml. Masukkan 4,0 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar 0,3 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan injeksi setara dengan lebih kurang 30 mg deksametason. Masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzil alkohol, metilparaben, deksametason dan propilparaben berturut-turut adalah lebih kurang 0,4; 0,5; 1,0; dan 1,4. Resolusi, *R*, antara puncak benzil alkohol dan metilparaben; metilparaben dan deksametason; deksametason dan propilparaben tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl). *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak deksametason. Hitung jumlah dalam mg, deksametason, C₂₂H₂₉FO₅, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus :

$$100 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Deksametason BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I dan tidak tembus cahaya.

TABLET DEKSAMETASON Dexamethasone Tablet

Tablet Deksametason mengandung Deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Deksametason BPFII; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, sebelum digunakan.

Identifikasi Uapkan 10 ml ekstrak metanol dari tablet yang diperoleh dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*, di atas tangas uap hingga kering dan larutkan residu dalam 1 ml *kloroform P*. Totolkan 10 μ l larutan ini dan 20 μ l larutan *Deksametason BPFII* dalam *kloroform P* mengandung 500 μ g per ml, pada lempeng kromatografi lapis tipis yang dilapisi dengan 0,25 mm campuran *Silika gel P*. Lakukan kromatografi dalam *Fase gerak A* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Steroid Tunggal <641>*. Beri tanda pada permukaan fase gerak, amati bercak dengan cahaya ultraviolet 254 nm harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml larutan asam klorida P (1 dalam 100)

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Larutan baku Siapkan seperti *Larutan baku* tertera pada *Penetapan Kadar Steroid <631>* menggunakan *Deksametason BPFII*. Ekstraksi sejumlah alikot setara dengan 200 μ g deksametason, tiga kali, tiap kali menggunakan 15 ml *kloroform P* kumpulan ekstrak kloroform di atas tangas hingga kering, dinginkan, larutkan sisa dalam 20 ml *etanol P*. Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Steroid <631>*, kecuali diakukan dalam gelap selama 45 menit. Hitung bagian terlarut dalam mg, deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Deksametason Fosfat BPFII* dalam μ g per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume alikot yang diekstraksi dengan kloroform dalam ml; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{22}H_{29}FO_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan.

Larutan baku Buat *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar steroid <631>*, gunakan *Deksametason BPFII*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet dalam corong pisah dengan 15 ml air, goyangkan hingga tablet hancur sempurna, ekstraksi empat kali, tiap kali menggunakan 10 ml *kloroform P*. Saring masing-masing melalui kapas yang telah dicuci dengan *kloroform P* ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *kloroform P* sampai tanda. Pipet sejumlah volume larutan, setara dengan lebih kurang 200 μ g deksametason, ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml bertutup kaca, uapkan kloroform di atas tangas uap hingga kering, dinginkan, larutkan sisa dalam 20,0 ml *etanol P*. Gunakan larutan ini sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar steroid <631>*, kecuali biarkan dalam gelap selama 45 menit. Hitung jumlah dalam mg steroid sebagai deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

V adalah volume dalam ml alikot yang digunakan untuk penyiapan *Larutan uji*; 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (kira-kira 1:3), hingga waktu retensi deksametason antara 3 - 6 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFII*, larutkan dalam larutan *metanol P* (1 dalam 2) hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 5 mg deksametason, pindahkan ke dalam labu tentukur 50-ml dan tambahkan 30 ml larutan *metanol P* (1 dalam 2). Sonikasi labu selama 2 menit. Kocok secara mekanik selama 30 menit dan encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Saring sebagian campuran melalui penyaring yang sesuai hingga diperoleh filtrat jernih.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (5 - 25 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Atur parameter sehingga respons puncak *Larutan baku* lebih kurang 0,6 kali skala penuh, koefisien variasi tidak lebih dari 3,0% pada lima kali penyuntikan. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam mg deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tablet yang digunakan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Deksametason 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.

DEKSAMETASON ASETAT Dexamethasone Acetate

9-Fluoro-11 β ,17,21-trihidroksi-16 α -metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-asetat monohidrat [55812-90-3]
 $C_{24}H_{31}FO_6 \cdot H_2O$ BM 452,51
Anhidrat [1177-87-3] BM 434,51

Deksametason Asetat mengandung satu molekul air dalam bentuk hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{24}H_{31}FO_6 \cdot H_2O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; bening, putih sampai hampir putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol, dalam aseton dan dalam dioksan; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Deksametason Asetat BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksametason Asetat BPFi* yang tidak dikeringkan.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 70.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Deksametason Asetat BPFi*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +82° dan +88°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg zat dalam 10 ml *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Bentuk hidrat antara 3,5% dan 4,5% dan bentuk anhidrat tidak lebih dari 0,4%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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 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 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5400 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 μ l *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.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (550:450), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 Campuran *asetonitril P-Dapar pH 6,0* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Deksametason Asetat BPFi*, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 μ m.

Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor 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 μ l) *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:

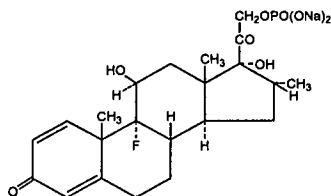
$$250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Deksametason Asetat 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 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Pada etiket dicantumkan hidrat atau anhidrat.

DEKSAMETASON NATRIUM FOSFAT Dexamethasone Sodium Phosphate



Garam dinatrium 9-Fluoro-11 β ,17,21-trihidroksi-16 α -metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-(dihidrogen fosfat)
[2392-39-4]
 $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ BM 516,41

Deksametason Natrium Fosfat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, dihitung terhadap zat bebas air dan bebas etanol.

Pemerian Serbuk hablur; putih agak kuning; tidak berbau etanol; sangat higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam dioksan; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Deksametason BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. *Deksametason Fosfat BPF1*; 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.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-air (180:15:1).

Dapar magnesium pH 9 Timbang sejumlah 3,1 g *asam borat P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 500 ml air, tambahkan 21 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 10 ml *magnesium klorida 0,1 M*; encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan fosfatase basa Pindahkan 95 \pm 5 mg *enzim basa fosfatase P* ke dalam labu tentukur 50-ml larutkan dan encerkan dengan *Dapar magnesium pH 9* sampai tanda. *Larutan* harus dibuat segar.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Deksametason BPF1* masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, tambahkan *etil asetat P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat masukkan ke dalam tabung sentrifuga 15 ml. Tambahkan 5,0 ml *Larutan fosfatase basa*, kocok kuat dan diamkan selama 30 menit. Tambahkan 5,0 ml *etil asetat P*, kocok kuat, sentrifus, gunakan bagian atas lapisan etil asetat.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Sisa pemijaran menunjukkan reaksi *Fosfat* dan *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +74° sampai +82°, dihitung terhadap zat bebas air dan bebas etanol; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per ml.

pH <1071> Antara 7,5 dan 10,5 dalam larutan (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 16,0%. Jumlah kandungan air dan kandungan etanol ditetapkan seperti tertera pada penetapan *Etanol*.

Etanol Kandungan C_2H_5OH tidak lebih dari 8%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Etanol* <1041> *Metode II*, kecuali menggunakan kolom S8 dengan modifikasi sebagai berikut:

Larutan baku internal Pipet 1 ml *isopropopropanol P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku 1 Buat larutan etanol dalam air (1:50). Tetapkan bobot jenis pada suhu 25° seperti tertera pada *Penetapan bobot jenis* <981> dan persentase C_2H_5OH

diperoleh dengan membaca pada *Tabel Penetapan Etanol*.

Larutan baku 2 Pipet 4 ml *Larutan baku 1* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, campur hingga larut. Tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografi gas. Hitung persentase etanol dengan rumus:

$$4 \left(\frac{S}{W} \right) \left(\frac{Z}{Y} \right)$$

S adalah persentase etanol dalam *Larutan baku 1*; *W* adalah zat dalam g *Larutan uji*; *Y* dan *Z* berturut-turut adalah perbandingan tinggi puncak etanol dengan tinggi puncak baku internal untuk *Larutan baku 2* dan *Larutan uji*.

Batas ion fosfat Tidak lebih dari 1,0% fosfat (PO₄).

Larutan fosfat baku Timbang sejumlah 143,3 mg kalium fosfat monobasa *P* kering, larutkan dalam air hingga 1000,0 ml. Larutan ini mengandung setara dengan 0,1 mg fosfat (PO₄) per ml.

Pereaksi fosfat A Larutkan 5 g amonium molibdat *P* dalam 100 ml asam sulfat 1 *N*.

Pereaksi fosfat B Larutkan 350 mg *p*-metilaminofenol sulfat *P* dalam 50 ml air, tambahkan 20 g natrium bisulfat *P*, kocok sampai larut, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat larutkan dalam campuran 10 ml air dan 5 ml asam sulfat 2 *N* dalam labu tentukur 25-ml, jika perlu hangatkan. Tambahkan masing-masing 1 ml *Pereaksi fosfat A* dan *Pereaksi fosfat B*, encerkan dengan air sampai tanda dan diamkan pada suhu ruang selama 30 menit. *Larutan baku* dibuat dengan cara yang sama, gunakan 5,0 ml *Larutan fosfat baku* sebagai pengganti 50 mg zat. Ukur serapan kedua larutan dengan sel 1-cm pada panjang gelombang 730 nm, menggunakan air sebagai blangko: serapan *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku*.

Batas Deksametason bebas Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat larutan 7,5 ml trietilamin *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 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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,5 mm 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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, C₂₂H₂₉FO₅, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar asetat Larutkan 7 g amonium asetat *P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam asetat glasial *P*.

Larutan 1 Buat campuran metanol *P*-air-Dapar asetat (7:7:6), saring dan awaudarakan.

Larutan 2 Buat campuran metanol *P*-Dapar asetat (7:3), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan 1* dan *Larutan 2* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan 1* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan 1 (%) | Larutan 2 (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0 | 90 | 10 | Kesetimbangan |
| 0 – 3,5 | 90 | 10 | Isokratik |
| 3,5 – 23,5 | 90→60 | 10→40 | Gradien linier |
| 23,5–34,5 | 60→5 | 40→95 | Gradien linier |
| 34,5–59,5 | 5 | 95 | Isokratik |
| 59,5 – 60 | 5→90 | 95→10 | Gradien linier |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak utama dan cemaran terdekat tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 15 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 7 g amonium asetat *P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 4,00±0,05 dengan penambahan asam asetat glasial *P*.

Larutan 1 Buat campuran metanol *P*-air-*Dapar* (35:35:30), saring dan awaudarakan.

Larutan 2 Buat campuran metanol *P*-*Dapar* (7:3), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan 1* dan *Larutan 2* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Deksametason Fosfat *BPFI*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, ukur respons puncak seperti 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 molekul dari deksametason natrium fosfat dan deksametason fosfat; *C* adalah kadar Deksametason Fosfat *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.

INJEKSI DEKSAMETASON NATRIUM FOSFAT Dexamethasone Sodium Phosphate Injection

Injeksi Deksametason Natrium Fosfat adalah larutan steril Deksametason Natrium Fosfat dalam Air untuk Injeksi. Mengandung Deksametason Fosfat, $C_{22}H_{30}FO_8P$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, sebagai garam dinatrium.

Baku pembanding Deksametason BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, sebelum digunakan. *Deksametason Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 40° dengan tekanan 5 mmHg hingga bobot tetap, sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu

14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform P-aseton P-air (50:50:1).

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, setara dengan 10 mg deksametason fosfat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam corong pisah 125 ml dan cuci dua kali masing-masing dengan 10 ml metilen klorida P yang telah dicuci dengan air, buang air cucian. Pindahkan larutan ke dalam tabung reaksi bertutup kaca 50 ml dan tambahkan 5 ml larutan alkali fosfatase P, dalam 50 ml *Dapar magnesium pH 9* (disiapkan seperti tertera pada *Identifikasi A* pada *Deksameton Natrium Fosfat*). Diamkan pada suhu 37° selama 45 menit dan ekstraksi dengan 25 ml metilen klorida P. Uapkan 15 ml ekstrak metilen klorida di atas tangas uap hingga kering, dan larutkan residu dalam 1 ml metilen klorida P.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksameton BPF1*, larutkan dalam metilen klorida P hingga kadar 300µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *Silika gel P 20* cm x 20 cm setebal 0,25 mm, biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 2), panaskan pada suhu 105° hingga bercak berwarna cokelat atau hitam. Harga *R_f* bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga *R_f* dari *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 31,3 unit Endotoksin FI per mg deksametason fosfat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,01 M dalam campuran *metanol P*-air (1:1) yang diawadarakan, yang dengan kromatografi pada suhu kamar dengan laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit memberikan waktu retensi lebih kurang 5 menit untuk deksametason fosfat.

Larutan baku [Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan.] Timbang saksama sejumlah *Deksameton fosfat BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 8 mg deksametason fosfat,

masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Suntikkan *Larutan baku* lima kali berturut-turut, rekam kromatograf dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,5%.

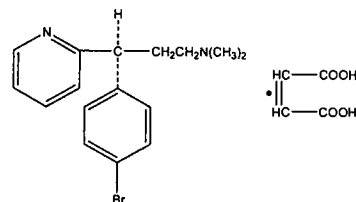
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, deksametason fosfat, C₂₂H₃₀FO₈P, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Deksameton Fosfat BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi dalam ml; *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, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung cahaya.

DEKSBROMFENIRAMIN MALEAT
Dexbrompheniramine Maleate



(+)-2-[p-Bromo-α-[2-(dimetilamino)etil]benzil] piridin maleat (1:1) [2391-03-9]

C₁₆H₁₉BrN₂.C₄H₄O₄

BM 435,32

Deksbromfeniramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₆H₁₉BrN₂.C₄H₄O₄ dihitung terhadap zat telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau. Mempunyai dua bentuk polimorf yang pertama melebur antara 106° serta yang lain melebur antara 112° dan 113°. Campuran kedua bentuk tersebut dapat melebur antara 105° dan 113°.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Deksbromfeniramin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksbromfeniramin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 30.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Deksbromfeniramin Maleat BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 261 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

pH <1071> Lebih kurang 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Rotasi jenis <1081> Antara +35,0° dan +38,5°; dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 500 mg per 10 ml *dimetilformamida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 5 ml *metilen klorida P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dengan kolom kaca 1,2 m x 4 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam G3 pada partikel penyangga *SIAB*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 250°, 250° dan 190°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir yang diatur hingga waktu retensi puncak utama 6 - 7 menit. Rekam kromatogram *Larutan uji* dan tetapkan luas puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan dari puncak deksbromfeniramin maleat tidak lebih dari 1,8.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama lebih kurang 1 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Buat kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak deksbromfeniramin maleat dan hitung luas puncak. Jumlah relatif luas dari seluruh puncak asing (kecuali puncak pelarut dan asam maleat jika teramati) tidak lebih dari 2,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat; lakukan penetapan

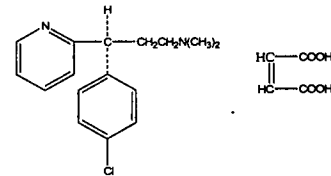
menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali yang dinyatakan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 21,77 mg $C_{16}H_{19}BrN_2 \cdot C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DEKSKLORFENIRAMIN MALEAT Dexchlorpheniramine Maleate



(+)-2-[*p*-Kloro- α -[2(dimetilamino)etil]benzil] piridin
maleat (1:1) [2438-32-6]

$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

BM 390,87

Deksklorfeniramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat telah dikeringkan pada suhu 65° selama 4 jam.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Baku pembanding *Deksklorfeniramin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam sebelum digunakan.

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 *Deksklorfeniramin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Deksklorfeniramin Maleat BPFI*.

pH <1071> Antara 4,0 - 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 110° dan 115°.

Rotasi jenis <1081> Antara +39,5° dan +43,0°; dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 500 mg per 10 ml *dimetilformamida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%: lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat larutkan dalam 5 ml *metilen klorida P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dengan kolom kaca 1,2 m x 4 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam G3 pada partikel penyangga SIAB. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 250°, 250° dan 190°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir yang diatur hingga waktu retensi puncak utama 4 - 5 menit. Rekam kromatogram *Larutan uji* dan tetapkan luas puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,8.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama lebih kurang 1 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Buat kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak deksklorfeniramin maleat dan hitung luas puncak. Jumlah relatif luas dari seluruh puncak asing (kecuali puncak pelarut dan asam maleat jika teramati).

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat. Lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali yang dinyatakan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 19,54 mg $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

LARUTAN ORAL DEKSKLORFENIRAMIN MALEAT Dexchlorpheniramine Maleat 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 BPF1*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Uapkan sejumlah ekstrak heksan yang diperoleh dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* di atas tangas uap hingga volumenya sedikit, pindahkan ke dalam wadah yang sesuai, dan uapkan hingga uap heksan tidak dapat diuapkan lagi. Pindahkan residu ke dalam labu bersumbat dengan empat kali penambahan 3 ml *dimetilformamida P*, encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga 15 ml. *Rotasi jenis* <1081> Antara +0,06° dan +0,11° (berbeda dengan klorfeniramin maleat). Lakukan penetapan menggunakan tabung 100-mm, setelah dikoreksi terhadap blangko.

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum bilangan 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 BPF1*, 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 1 N*, dinginkan. Ekstraksi dua kali masing-masing dengan 50 ml *heksan P*, tiap kali selama 2 menit, campurkan ekstrak dalam corong pisah lainnya. Ekstraksi larutan heksan 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 11,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 1 N*, dinginkan. Ekstraksi lima kali, tiap kali dengan 70 ml *heksan P*, campur ekstrak heksan dalam corong pisah 500-ml dan cuci larutan heksan dengan dua kali 10-ml larutan *natrium hidroksida* (1 dalam 250). Ekstraksi campuran bilasan basa dengan dua kali 20 ml *heksan P*, dan tambahkan ekstrak ini ke dalam larutan basa hasil bilasan heksan. Saring larutan heksan melalui kapas yang telah dijenuhkan dengan *heksan P*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, bilas corong pisah dengan sejumlah *heksan 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 heksan".

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, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, 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 BPF1* dalam μg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume larutan oral yang digunakan dalam ml; *A_U* dan *A_S* adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah kedap udara, terlindung cahaya.

TABLET DEKSKLORFENIRAMIN MALEAT Dexchlorpheniramine Maleate Tablet

Tablet Deksklorfeniramin Maleat mengandung Deksklorfeniramin Maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deksklorfeniramin Maleat BPF1*; tidak boleh dikeringkan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat uji *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 150 mg deksklorfeniramin maleat dengan 100 ml *asam asetat 1 N* selama 10 menit, saring melalui penyaring kaca masir ke dalam labu yang sesuai. Atur pH filtrat hingga 11,0 dengan penambahan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) dan ekstraksi larutan enam kali, tiap kali dengan 100 ml *heksan P*, saring setiap ekstrak heksan menggunakan penyaring yang sesuai untuk memberikan hasil pemisahan heksan dari fase air dengan baik. Pekatkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, dan uapkan hingga hampir kering. Masukkan residu berminyak dengan penambahan empat kali, tiap kali dengan 3 ml *dimetilformamida P*, ke dalam tabung sentrifuga berskala dan encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga 15,0 ml. Campur dan jika perlu sentrifus: rotasi optik menggunakan tabung 100 mm dan dikoreksi melalui penetapan blangko larutan adalah antara $+0,24^\circ$ dan $+0,35^\circ$ (berbeda dari *Klorfeniramin maleat*).

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah deksbromfeniramin maleat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 90 μg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksklorfeniramin Maleat BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 12,5 μg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan 10,0 ml air dan 1,0 ml *Larutan baku internal*, campur. Atur pH hingga $11\pm 0,1$ dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2), tambahkan 3,0 ml *heksan P* dan kocok menggunakan alat mekanik selama 3 menit, sentrifus dan gunakan beningan lapisan heksan.

Larutan uji Pipet 15 ml filtrat uji ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, campur. Lakukan seperti pada *Larutan baku*, dimulai dengan "Atur pH hingga $11\pm 0,1$ dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2)".

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 1,2% fase *G16* dan 0,5 % kalium hidroksida pada penyangga *SIAB*. Gas pembawa helium dipertahankan pada laju alir lebih kurang 60 ml per menit. Suhu kolom, injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada 205°, 250° dan 250°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Prosedur*: waktu retensi relatif deksklorfeniramin dan deksbromfeniramin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara deksklorfeniramin dan deksbromfeniramin tidak kurang dari 1,9 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan menggunakan perbandingan respons puncak.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Larutan Oral Deksklorfeniramin Maleat*. Kadar *Deksklorfeniramin Maleat BPF1* dalam *Larutan baku* lebih kurang 40 μg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 8 mg deksklorfeniramin maleat, masukkan ke dalam corong pisah 250 ml, kocok dengan 50 ml air selama 10 menit, atur pH hingga 11,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10),

dinginkan hingga suhu ruang. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 75 ml *heksan P* dan kumpulkan ekstrak dalam corong pisah kedua. Ekstraksi lapisan heksan tiga kali, tiap kali dengan 50 ml *asam klorida P* (1 dalam 120), kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur 200-ml dan encerkan dengan *asam klorida P* (1 dalam 120) sampai tanda.

Prosedur Ukur segera serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm, menggunakan *asam klorida P* (1 dalam 120) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

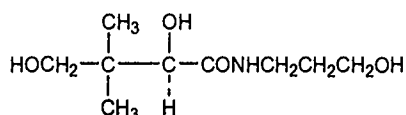
$$0,2C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Deksklorfeniramin maleat BPFi* dalam μg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DEKSPANTENOL

Dexpanthenol



D-(+)-2,4-Dihidroksi-N-(3-hidroksipropil)-3,3-dimetil butiramida [81-13-0]

$C_9H_{19}NO_4$

BM 205,25

Dekspantenol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_9H_{19}NO_4$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Cairan kental; jernih; agak higroskopis; sedikit berbau khas. Jika dibiarkan terjadi kristalisasi.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam propilen glikol; larut dalam kloroform dan dalam eter; sukar larut dalam gliserol.

Baku pembanding *Dekspantenol BPFi*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah lapisan tipis zat uji menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dekspantenol BPFi*.

B. Pada 1 ml larutan (1 dalam 10) tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 1 tetes *tembaga(II) sulfat LP*, kocok kuat-kuat terjadi warna biru tua.

C. Pada 1 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 ml *asam klorida 1 N*, panaskan di atas tangas uap selama

30 menit. Dinginkan, tambahkan 100 mg *hidroksilamina hidroklorida P*, campur, tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N*. Biarkan selama 5 menit, atur pH antara 2,5 dan 3,0 dengan penambahan *asam klorida 1 N*, tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP* terjadi warna merah keunguan.

Rotasi jenis <1081> Antara +29,0° dan +31,5°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 500 mg per 10 ml.

Indeks bias <1001> Antara 1,495 dan 1,502; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Aminopropanol Tidak lebih dari 1,0%. Timbang saksama lebih kurang 5 g zat masukkan ke dalam labu 50 ml, larutkan dalam 10 ml air. Tambahkan *biru bromotimol LP*, titrasi dengan *asam sulfat 0,1 N LV* hingga warna kuning.

Tiap ml asam sulfat 0,1 N setara dengan 7,5 mg aminopropanol

Penetapan kadar

Larutan kalium biftalat Larutkan 20,42 g *kalium biftalat P* dalam *asam asetat glasial P* dalam labu tentukur 1000-ml. Jika perlu hangatkan campuran di atas tangas uap hingga larut. Hindarkan penyerapan udara lembab. Dinginkan hingga suhu kamar, encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat masukkan ke dalam labu 300 ml, tambahkan 50,0 ml *asam perklorat 0,1 N LV* dan refluks selama 5 jam. Dinginkan, hindarkan penyerapan udara lembab, bilas pendingin dengan *asam asetat glasial P*, kumpulkan bilasan ke dalam labu. Tambahkan 5 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *Larutan kalium biftalat* hingga warna hijau biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 20,53 mg $C_9H_{19}NO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DEKSTRAN 40

Dextran 40

Dekstran [9004-54-0]

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 - 45.000.

Pemerian Serbuk amorf; putih; tidak berbau dan tidak berasa; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air panas; larut secara bertahap dalam air; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Dekstran 40 BPF*, *Dekstran 4 kalibrasi BPF*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 10 kalibrasi BPF*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 40 kalibrasi BPF*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 70 kalibrasi BPF*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 250 kalibrasi BPF*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Penanda Dekstran V₀ BPF*; *Dekstran 40 kesesuaian sistem BPF*; *Endotoksin BPF* [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.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Dekstran 40 BPF*.

B. Larutkan zat dalam air untuk membuat empat larutan uji dengan kadar yang akurat dan terdistribusi merata dalam kisaran 2%-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:

$$\frac{\left\{ \ln \left[R_D \left(\frac{t}{t_0} \right) \right] \right\}}{C}$$

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 - 23 ml per gram.

Warna larutan Ukur serapan larutan 1 dalam 10 menggunakan sel 4-cm pada bilangan gelombang 375 nm dengan air sebagai blanko. Serapan larutan tidak lebih dari 0,20.

Rotasi jenis <1081> Antara +195,0° dan +203,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per ml; bila perlu larutkan di atas tangas air.

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).

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 - 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±0,5 g. Memenuhi syarat apabila tidak ada kematian dalam 72 jam.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; menggunakan larutan 1,0 g dalam 10 ml air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 5 jam.

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.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 5 bpj.

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 hijau bromokresol P 1% dalam etanol P dan 4 ml merah metil 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.

Alkohol dan senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan penyangga *S3*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 160°, 240° dan 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; rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Setelah koreksi cemaran dalam larutan *n-propilalkohol* dan air, respons puncak semua cemaran dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak *Larutan n-propilalkohol*.

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.

Antigenesitas Larutkan 10,0 g zat dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga 100 ml, sterilkan. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Antigenesitas* dalam *Injeksi Dekstran 40*.

Distribusi bobot molekul, bobot dan jumlah rata-rata bobot molekul Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 7,1 g *natrium sulfat anhidrat P* dalam 1000 ml air, saring dan awaudarkan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan tiga kolom 30 cm x 7,5 mm berisi bahan pengisi *L38* dan suhu dijaga agar tidak berubah. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan penanda*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: profil eluasi menunjukkan dua puncak, yang pertama adalah penanda *V₀* sedangkan yang kedua adalah dekstrosa. Tetapkan volume celah sistem, *V₀*, 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 *V₀/V_T* tidak lebih dari 1%. Lakukan kromatografi terhadap masing-masing *Larutan kalibrasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 *b₁, b₂, b₃, b₄* dan *b₅* 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:

$$\frac{1}{M_w} = \frac{\sum_{i=1}^a (y_i M_i)}{\sum_{i=1}^a y_i}$$

Nilai bobot molekul rata-rata \overline{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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Hitung \overline{M}_w dari distribusi bobot molekul total dengan menggunakan prosedur seperti tertera pada *Larutan kalibrasi*, dan masukkan nilai-nilai b_1, b_2, b_3, b_4 dan b_5 yang kini telah diketahui. Nilai \overline{M}_w antara 39.000 dan 46.000.

Dengan cara yang sama, hitung \overline{M}_w dari dekstran fraksi tinggi yang terelusi 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 terelusi 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 - 9.000.

Prosedur Lakukan kromatografi terhadap 50 μ l *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung bobot molekul rata-rata, \overline{M}_w , distribusi bobot molekul dari dekstran fraksi tinggi dan distribusi bobot molekul fraksi rendah seperti tertera pada *Kesesuaian sistem pada Kromatografi* <931>. Nilai \overline{M}_w berturut-turut adalah 35.000 - 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 - 30.000.

Jika pada etiket dinyatakan dekstran 40 adalah untuk sediaan injeksi, rasio $\overline{M}_w / \overline{M}_n$ adalah 1,4 - 1,9.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25° masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI DEKSTRAN 40 Dextran 40 Injection

Injeksi Dekstran 40 adalah larutan dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung dekstran 40 tidak kurang dari 9,5% dan tidak lebih dari 10,5%. Tidak boleh di tambahkan pengawet.

Pemerian Cairan agak kental; jernih, tidak berwarna.

Identifikasi

A. Encerkan 1 ml injeksi dengan air hingga 200 ml; pada 1 ml larutan ini tambahkan 2 ml *antron LP*: terjadi warna hijau-biru dan berubah secara bertahap menjadi hijau-biru tua. Tambahkan 1 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 2) atau *asam asetat glasial P* pada larutan ini: warna larutan tidak berubah.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A dan D dan *Natrium* cara A, C dan D seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> 4,5 - 7,0.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 2,5 bpj; lakukan penetapan menggunakan 10 ml larutan injeksi dan 2,5 ml *Larutan baku timbal*.

Kekentalan intristik Antara 0,16 dan 0,19 pada suhu $25 \pm 0,02^\circ$. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kekentalan* <1051> dengan cara sebagai berikut: Pipet sejumlah 2 - 5 ml injeksi ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan larutan *natrium klorida P* 0,9% sampai tanda. Tetapkan kekentalan menggunakan larutan *natrium klorida P* 0,9% sebagai pembanding, pada suhu $25 \pm 0,02^\circ$. Hitung kadar larutan zat uji (dalam g per 100 ml) seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Antigenisitas Suntikkan secara intraperitoneal 1,0 ml zat tiga kali dengan selang waktu 2 hari, pada masing-masing

dari 4 ekor marmut sehat dengan bobot tubuh antara 250 - 300 g. Suntikkan secara intraperitoneal 0,10 ml serum kuda pada masing-masing dari 4 ekor marmut dari kelompok lain sebagai kontrol. Suntikkan 0,20 ml zat secara intravena pada masing-masing dari 2 ekor marmut dari kelompok pertama, 14 hari setelah penyuntikan intraperitoneal pertama, dan suntikkan 0,20 ml zat pada masing-masing dari 2 ekor marmut sisanya, 21 hari setelah penyuntikan intraperitoneal pertama, dan suntikkan secara intravena 0,20 ml serum kuda dengan cara yang sama pada masing-masing marmut dari kelompok kedua. Amati gejala sukar bernapas, kolaps atau kematian hewan selama 30 menit setelah masing-masing penyuntikan intravena dan pada 24 jam sesudahnya: hewan dari kelompok pertama tidak menunjukkan gejala-gejala tersebut. Semua hewan dari kelompok kedua menunjukkan gejala sukar bernapas atau kolaps dan tidak kurang dari 3 hewan mati.

Toksitas Suntikkan secara intravena 1,0 ml zat pada masing-masing dari 5 ekor mencit, sehat dengan bobot tubuh lebih kurang 20 g: tidak ada seekor hewanpun mati dalam waktu 72 jam sesudah penyuntikan. Jika ada hewan yang mati dalam waktu 72 jam setelah penyuntikan, ulangi pengujian menggunakan 10 ekor mencit dengan bobot tubuh antara 19,5 - 20,5 g: semua hewan hidup selama 72 jam.

Penetapan kadar Tetapkan *Rotasi optik* (α_D) menggunakan tabung 100 mm pada suhu 20°. Hitung jumlah dalam mg dekstran 40 dalam 100 ml injeksi dengan rumus:

$$\alpha \times 507,6$$

α adalah rotasi optik.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat: wadah plastik untuk larutan infus dalam air, dapat digunakan jika jumlah isi lebih dari 500 ml.

DEKSTRAN 70

Dextran 70

Dekstran 70 adalah hasil urai parsial polisakarida yang diperoleh dari hasil fermentasi oleh *Leuconostoc mesenteroides* van Tieghem (Famili *Lactobacillaceae*); bobot molekul rata-rata lebih kurang 7000.

Pemerian Serbuk amorf, warna putih; tidak berbau dan tidak berasa; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air panas; larut secara bertahap dalam air; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam eter.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi dalam Dekstran 40*.

Rotasi optik <1081> Antara +193,0° dan +201,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan 3 g zat yang telah dikeringkan, menggunakan 50 ml air, dalam tabung polarimeter panjang 100 mm.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 3,0 g zat dalam 50 ml air.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,018%; lakukan penetapan sebagai berikut :

Larutan uji Larutkan 2,0 g zat dengan 40 ml air dalam tabung Nessler, tambahkan 6 ml *asam nitrat encer P* dan air hingga 50 ml.

Larutan pembanding Pipet 1,0 ml *asam klorida 0,01N LV*, masukkan ke dalam tabung Nessler, tambahkan 6 ml larutan *asam nitrat encer 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 opalesensi yang terjadi pada kedua tabung yang diamati baik secara vertikal atau horisontal dengan latar belakang hitam. Opalesensi *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan pembanding*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan 2,0 ml *Larutan baku timbal*.

Nitrogen <581> *Metode II* Tidak lebih dari 0,010%; lakukan penetapan menggunakan lebih kurang 2,0 g zat yang ditimbang saksama dan telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam; tambahkan 10 ml *asam sulfat P* dan 45 ml larutan *natrium hidoksida P* (2 dalam 5).

Senyawa mereduksi

Larutan uji Timbang saksama 3,0 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 pembanding 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.

Prosedur Pipet masing-masing 5,0 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* sebagai indikator: volume titran yang digunakan

pada titrasi *Larutan uji* lebih banyak dari yang digunakan *Larutan pembanding*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 6 jam menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,10%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Kekentalan intrinsik Dekstran 70 Antara 0,21 dan 0,26 pada suhu 25±0,02°. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kekentalan* <1051> menggunakan 200 - 500 mg zat yang ditimbang saksama dan sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 6 jam, dilarutkan dalam air hingga 100,0 ml. Gunakan air sebagai pembanding pada suhu 25±0,02°.

Kekentalan intrinsik fraksi molekul tinggi Tidak lebih dari 0,27. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kekentalan* <1051> dengan cara 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% - 10% dari zat (biasanya diperlukan 75 - 85 ml) pada suhu 25±1°. Larutkan dalam tangas air pada suhu 35° dengan sesekali dikocok, biarkan selama lebih dari 15 jam pada suhu 25±1°. Enap tuangkan beningan, dan panaskan endapan hingga kering di atas tangas air. Keringkan residu pada suhu 105° selama 6 jam, dan lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Kekentalan intrinstik Dekstran 70* mulai dari "larutkan dalam air hingga 100,0 ml".

Kekentalan intrinsik fraksi molekul rendah Tidak kurang dari 0,10. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kekentalan* <1051> dengan cara 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%-93% (biasanya diperlukan 110-130 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 tertera pada *Kekentalan intrinsik Dekstran 70* mulai dari "larutkan dalam air hingga 100,0 ml".

Antigenesitas Larutkan 6,0 g dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga 100 ml, sterilkan. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Antigenesitas* dalam *Injeksi Dekstran 40*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan 6,0 g dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga 100 ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI DEKSTRAN 70 Dextran 70 Injection

Injeksi Dekstran 70 adalah larutan dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Dekstran 70 tidak kurang dari 5,7% dan tidak lebih dari 6,3%. Tidak boleh di tambahkan pengawet.

Pemerian Cairan, agak kental; jernih, tidak berwarna.

Identifikasi

A. Encerkan 1 ml injeksi dengan air hingga 200 ml; pada 1 ml larutan ini tambahkan 2 ml *antron LP*: terjadi warna hijau-biru dan berubah secara bertahap menjadi hijau-biru tua. Tambahkan 1 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 2) atau 1 ml *asam asetat glasial P*: warna larutan tidak berubah.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* dan *D* dan *Natrium* cara *A*, *C* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> 4,5 sampai 7,0.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 2 bpj lakukan penetapan menggunakan 10 ml larutan injeksi dan 2,0 ml *Larutan baku timbal*.

Kekentalan intristik Antara 0,21 dan 0,26 pada suhu 25±0,02°. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kekentalan* <1051> dengan cara sebagai berikut: Pipet sejumlah 4 - 8 ml injeksi ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan larutan *natrium klorida P 0,9%* sampai tanda. Tetapkan kekentalan menggunakan larutan *natrium klorida P 0,9%* sebagai pembanding, pada suhu 25±0,02°. Hitung kadar larutan zat uji (dalam g per 100 ml) seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Antigenesitas Lakukan penetapan seperti tertera pada *Toksisitas* dalam *Injeksi Dekstran 40*.

Toksisitas Lakukan penetapan seperti tertera pada *Antigenesitas* dalam *Injeksi Dekstran 40*.

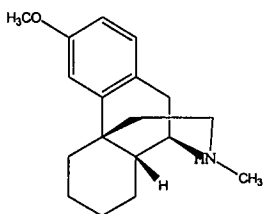
Penetapan kadar Tetapkan *Rotasi optik* (α_D) menggunakan tabung 100 mm pada suhu 20°. Hitung jumlah dalam mg dekstran 70 dalam 100 ml injeksi dengan rumus:

$$\alpha \times 507,6$$

α adalah rotasi optik.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat; wadah plastik untuk larutan infus dalam air dapat digunakan, jika jumlah isi lebih dari 500 ml.

DEKSTROMETORFAN Dextromethorphan



3-Metoksi-17-metil-9 α ,13 α ,14 α -morfinan [125-71-3]
 $C_{18}H_{25}NO$ BM 271,4

Dekstrometorfan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{18}H_{25}NO$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; hampir putih sampai agak kuning; tidak berbau. 11 mg dekstrometorfan setara dengan 15 mg dekstrometorfan hidrobromida monohidrat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Dekstrometorfan BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dekstrometorfan BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 10.000) dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 120) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dekstrometorfan BPFi*. Daya serap masing-masing, dihitung sebagai anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 109,5° dan 112,5°.

Rotasi jenis <1081> Lakukan penetapan menggunakan larutan 1 g zat dalam 10 ml *kloroform P* dan larutan baku *Dekstrometorfan BPFi* yang diperlakukan sama, sebagai anhidrat berbeda tidak lebih dari 1,0%.

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.

N,N-Dimetilnilin Tidak lebih dari 0,001%.

Larutan baku Timbang lebih kurang 50 mg *N,N*-dimetilnilin 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.

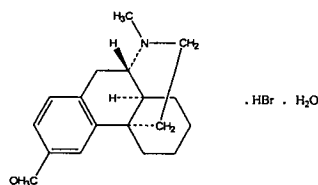
Senyawa fenol Larutkan lebih kurang 10 mg zat dalam 2 ml *asam klorida 3 N*, tambahkan 2 tetes *besi(III) klorida LP*. Campur, tambahkan 2 tetes *kalium heksasianoferat(III) LP*, tidak terjadi warna hijau biru setelah 2 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam 60 ml *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan sebentar agar larut. Tambahkan 2 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga terjadi warna hijau biru. Lakukan penetapan blanko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 27,14 mg $C_{18}H_{25}NO$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DEKSTROMETORFAN HIDROBROMIDA Dextromethorphan Hydrobromide



3-Metoksi-17-metil-9 α ,13 α ,14 α -morfinan hidrobromida monohidrat [6700-34-1]

$C_{18}H_{25}NO.HBr.H_2O$ BM 370,32
Anhidrat [125-69-9] BM 352,32

Dekstrometorfan Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{25}NO.HBr$, dihitung sebagai anhidrat.

Pemerian Hablur hampir putih atau serbuk hablur; bau lemah. Melebur pada suhu lebih kurang 126° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam air; tidak larut dalam eter.

Baku pembeding *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan *Penetapan Kadar Air <1031> Metode I* sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada 5 mmHg di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 10.000) dalam larutan *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI*. Daya serap masing-masing dihitung sebagai anhidrat, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada 5 ml larutan zat (1 dalam 200) tambahkan 5 tetes *asam nitrat 2 N* dan 2 ml *perak nitrat LP*; terbentuk endapan putih kekuningan.

Rotasi optik 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 BPFI* yang diperlakukan dengan cara yang sama: berbeda tidak lebih dari 1,0%.

pH <1071> Antara 5,2 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Air <1031> Metode I Antara 3,5% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

N,N-Dimetilanilin Tidak lebih dari 0,001%; lakukan penetapan seperti tertera pada *N,N-Dimetilanilin* dalam *Dekstrometorfan*.

Senyawa fenol Pada lebih kurang 5 mg zat tambahkan 1 tetes *asam klorida 3 N*, 1 ml air dan 2 tetes *besi(III) klorida LP*, campur, tambahkan 2 tetes *kalium heksasianoferat(III) LP*, amati setelah 2 menit tidak terjadi warna hijau biru.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat larutan yang mengandung *natrium dokusat P* 0,007 M dan *amonium nitrat P* 0,007 M dalam campuran *asetonitril P*-air (70:30), saring dan awaudarakan, tambahkan *asam asetat glasial P* hingga pH 3,4. [Catatan Larutkan *natrium dokusat P* dalam campuran *asetonitril P* dan air sebelum ditambahkan *amonium nitrat P*.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI*, larutkan dan 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,5 dan 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 *dekstrometorfan hidrobromida*, $C_{18}H_{25}NO.HBr$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Dekstrometorfan Hidrobromida 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.

SIRUP DEKSTROMETORFAN HIDROBROMIDA Dextromethorphan Hydrobromide Oral Solution

Sirup *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.

Baku pembeding *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan *Penetapan Kadar Air <1031> Metode I* sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk sirup dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk sirup dalam wadah dosis ganda.

Identifikasi

A. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Rotasi Optik <1081>* dengan cara sebagai berikut: Masukkan lebih kurang 50 ml sirup ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan 20 ml air, 5 ml *natrium hidroksida 2,5 N* dan 40 ml *heksan P*, kocok kuat. Pisahkan lapisan heksan dan saring melalui *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala 150 ml. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 40 ml *heksan P*, saring, kumpulkan filtrat. Uapkan kumpulan ekstrak pada suhu 50° dengan aliran *nitrogen P* hingga kering. Larutkan dan encerkan residu dengan 10 ml *kloroform P*; larutan memutar bidang polarisasi ke kanan.

B. Uapkan larutan kloroform yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* di atas tangas uap hingga kering, larutkan residu dalam 2 ml *asam sulfat 2 N*, tambahkan 1 ml larutan *raksa(II) nitrat P* segar (larutkan 700 mg *raksa(II) nitrat P* dalam 4 ml air, kemudian tambahkan 100 mg *natrium nitrat P*, campur dan saring); tidak segera terjadi warna merah, setelah dipanaskan lebih kurang 15 menit terjadi warna kuning sampai merah.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dektrometorfan Hidrobromida*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 10 mg dektrometorfan hidrobromida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dektrometorfan Hidrobromida*. Hitung jumlah mg dektrometorfan hidrobromida, $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$, per ml sirup yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{370,32}{352,32} \right) (100C) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

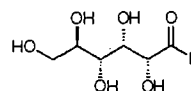
370,32 dan 352,32 berturut-turut adalah bobot molekul dektrometorfan hidrobromida dan dektrometorfan hidrobromida anhidrat; *C* adalah kadar *Dektrometorfan Hidrobromida BPF1*, dihitung sebagai anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya.

DEKSTROSA

Glukosa

Dextrose



D-Glukosa monohidrat [5996-10-1]

$C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$

BM 198,17

Anhidrat [50-99-7]

BM 180,16

Dektrosa adalah suatu gula yang diperoleh dari hidrolisis pati. Mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat.

Pemerian Habur tidak berwarna, serbuk hablur atau serbuk granul putih; tidak berbau; rasa manis.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air mendidih; mudah larut dalam air; larut dalam etanol mendidih; sukar larut dalam etanol.

Identifikasi Tambahkan beberapa tetes larutan zat (1 dalam 20) pada 5 ml *tembaga(II) tartrat alkali LP* panas terbentuk endapan merah tembaga oksida.

Warna larutan Larutkan 25 g zat dalam air hingga 50,0 ml, warna larutan tidak lebih intensif dari larutan yang dibuat sebagai berikut: Campur 1,0 ml *kobalt(II) klorida LK*; 3,0 ml *besi(III) klorida LK* dan 2,0 ml *tembaga(II) sulfat LK* dengan air hingga 10 ml. Encerkan 3,0 ml larutan dengan air hingga 50 ml. Bandingkan warna dengan mengamati larutan tegak lurus dari atas pada alas dasar warna putih dalam tabung pembanding warna yang selaras.

Rotasi jenis <1081> Antara +52,6° dan +53,2°; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg zat per ml dalam *amonium hidroksida 0,012 N*.

Keasaman Larutkan 5,0 g zat dalam 50 ml *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV* hingga terjadi warna merah muda: diperlukan tidak lebih dari 0,30 ml untuk netralisasi.

Air <1021> Metode III Antara 7,5% dan 9,5% untuk bentuk hidrat dan tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk anhidrat; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1% .

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,018%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,50 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,025%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,50 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Arsen <321> Metode I Tidak lebih dari 1 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g zat dalam air hingga 25 ml.

Dekstrin Refluks 1 g zat serbuk halus dengan 20 ml *etanol P*: larut sempurna.

Pati larut, sulfit Larutkan 1 g zat dalam 10 ml air, tambahkan 1 tetes *iodium LP*: larutan berwarna kuning.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket dicantumkan hidrat atau anhidrat.

INJEKSI DEKSTROSA

Injeksi Glukosa Dextrose Injection

Injeksi Dekstrosa adalah larutan steril dekstrosa dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung dekstrosa, C₆H₁₂O₆.H₂O, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Injeksi dekstrosa tidak mengandung bahan anti mikroba.

Identifikasi Menunjukkan uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Dekstrosa*.

Baku pembanding *Endotoksin BPF1*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi 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.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per ml untuk injeksi yang mengandung dekstrosa kurang dari 5% dan tidak lebih dari 10,0 unit Endotoksin FI per ml untuk injeksi yang mengandung dekstrosa antara 5% dan 70%. [Catatan Sebelum pengujian, encerkan injeksi yang mengandung dekstrosa lebih dari 10% hingga kadar dekstrosa 10%.]

pH <1071> Antara 3,2 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan 100 ml zat yang telah ditambahkan 0,30 ml larutan jenuh *kaliium klorida P* dan jika perlu encerkan dengan air hingga kadar dekstrosa tidak lebih dari 5%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Logam berat <371> Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 4,0 g dekstrosa ke dalam wadah yang sesuai, jika perlu uapkan atau tambahkan air hingga 25 ml. Batas logam berat adalah 5 bpj dalam tiap g C₆H₁₂O₆.H₂O per ml injeksi seperti tertera pada etiket.

5-Hidroksimetilfurfural dan senyawa sejenis Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan 1,0 g dekstrosa, encerkan dengan air hingga 250,0 ml. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm menggunakan air sebagai blangko: serapan tidak lebih dari 0,25.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan 2-5 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 tertera pada *Penetapan Rotasi Optik* dan *Rotasi jenis <1081>*. Hitung persentase (g per 100 ml) dekstrosa, C₆H₁₂O₆.H₂O, dalam injeksi dengan rumus:

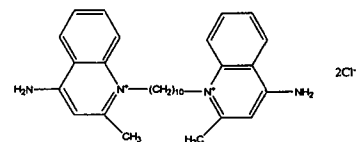
$$AR \left(\frac{100}{52,9} \right) \left(\frac{198,17}{180,16} \right)$$

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.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

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.

DEKUALINIUM KLORIDA Dequalinium Chloride



4,4'-Diamino-2,2'-dimetil-N,N'-dekametilendi
(kuonolinium klorida) [522-51-0]
C₃₀H₄₀Cl₂N₄

BM 527,6

Dekualinium Klorida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_3H_4Cl_2N_4$, di hitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih krem; tidak berbau atau hampir tak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air, larut dalam 30 bagian air mendidih; sukar larut dalam propana-1,2-diol.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dekualinium Klorida BPFi*.

B. Spektrum serapan larutan zat 0,0016% pada panjang gelombang 230 - 400 nm menunjukkan dua maksimum pada 240 nm dan 236 nm serta maksimum yang kurang baik pada 335 nm: serapan pada 240 nm lebih kurang 1,3, serapan pada 326 nm lebih kurang 0,8 dan serapan pada 335 nm lebih kurang 0,7.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* Cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman-kebasaan Kocok 100 mg zat dengan 100 ml air bebas karbon dioksida *P* selama 10 menit, tambahkan ungu bromokresol *LP* sebagai indikator: tidak lebih dari 0,2 ml asam klorida 0,1 *N LV* atau natrium hidroksida 0,1 *N LV* diperlukan untuk mengubah warna larutan.

Amina non kuaterner Tidak lebih dari 1,0%, dihitung sebagai 4-aminokuinaldina, $C_{10}H_{10}N_2$; lakukan penetapan sebagai berikut: Kocok 1 g zat dengan 45 ml air selama 5 menit, tambahkan 5 ml asam nitrat 2 *N*, kocok selama 10 menit, saring melalui kapas penyerap. Pindahkan 20 ml filtrat ke dalam corong pisah, tambahkan 20 ml natrium hidroksida 1 *N*, ekstraksi dua kali tiap kali menggunakan 50 ml eter *P*, cuci masing-masing ekstrak dengan 5 ml air dan ekstraksi masing larutan eter secara kuantitatif berturut-turut dengan 20 ml, 20 ml dan 5 ml asam klorida 1 *N*. Kumpulkan ekstrak asam, encerkan dengan asam klorida 1 *N* hingga 50,0 ml, ukur serapan larutan pada panjang gelombang 319 nm dan 326,5 nm. Serapan pada 319 nm tidak lebih kecil dari serapan pada panjang gelombang 326,5 nm. Hitung persentase dekuualinium, $C_{10}H_{10}N_2$ dengan rumus:

$$0,387 a - 0,306 b$$

a adalah serapan jenis pada 319 nm; *b* adalah serapan jenis pada 326,5 nm.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam campuran 80 ml asam asetat glasial anhidrat *P* dan 20 ml raksa(II) asetat *LP* refluks dengan penghangatan hati-hati, dinginkan, titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N LV*, menggunakan 0,2 ml kristal violet *LP* sebagai indikator, hingga terjadi perubahan warna dari biru ungu ke biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 26,38 mg $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DEMEKLOSIKLIN HIDROKLORIDA Demeclocycline Hydrochloride

7-Kloro-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroksi-1,11-diokso-2-naftasena-karboksamida monohidroklorida [64-73-3]
 $C_{21}H_{21}ClN_2O_8.HCl$ BM 501,31

Demeklosiklin Hidroklorida mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg $C_{21}H_{21}ClN_2O_8.HCl$ per mg dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; kuning; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan karbonat; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Demeklosiklin hidroklorida BPFi*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

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 1 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.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per ml.

Susut pengeringan <1121> tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 9,0 Larutkan 1,74 g kalium fosfat monobasa P dalam 80 ml air, atur pH 9,0 dengan penambahan kalium hidroksida 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 awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem*

seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Pengurangan jumlah butil alkoholtersier P meningkatkan resolusi.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Demeklosiklin Hidroklorida BPFi, larutkan dalam asam klorida 0,01 N hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan 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 diamkan selama 3 jam.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L21. Pertahankan suhu kolom pada 60±0,5°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif epidemetil klortetrasiklin dan demeklosiklin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak epidemetil klortetrasiklin dan demeklosiklin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung 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 kesetaraan demeklosiklin hidroklorida dalam μg per mg Demeklosiklin Hidroklorida BPFi; 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.

KAPSUL DEMEKLOSIKLIN HIDROKLORIDA Demeclocycline Hydrochloride Capsule

Kapsul Demeklosiklina Hidroklorida mengandung Demeklosiklina Hidroklorida, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Demeklosiklin Hidroklorida BPF1; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada tempat dingin.

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 tertera pada Identifikasi dalam Tetrasiklin.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu : 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{21}ClN_2O_8$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan Media disolusi dan serapan larutan baku Demeklosiklin Hidroklorida BPF1 dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 270 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q), $C_{21}H_{21}ClN_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0% kecuali isi kapsul mengandung pati tidak lebih dari 8,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 100 mg zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 tertera pada Penetapan kadar dalam Demeklosiklin hidroklorida. Hitung jumlah dalam mg demeklosiklin hidroklorida, $C_{21}H_{21}ClN_2O_8.HCl$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

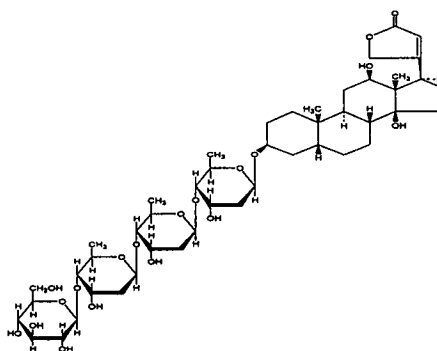
$$0,05 CE \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DESLANOSIDA

Deslanoside



Deasetillanosida C [17598-65-1]

$C_{47}H_{74}O_{19}$

BM 943,08

Deslanosida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{47}H_{74}O_{19}$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih; higroskopis.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; pada kelembaban rendah akan kehilangan air.

Baku pembanding Deslanosida BPF1 lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Senyawa bersifat higroskopis.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Campuran metilen klorida P-metanol P- air (130:36:3).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl larutan dalam metanol P yang mengandung (1) zat uji 4 mg per ml dan (2) Deslanosida BPF1 4 mg per ml pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng,

biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *asam perklorat encer P* (1 dalam 20), panaskan pada suhu 100° selama 3 menit. Dinginkan, amati di bawah cahaya ultraviolet: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Rotasi optik <1081> Antara +7,0° dan +8,5°; lakukan penetapan menggunakan 20 mg zat per ml dalam *piridin anhidrat P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap, menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama *Deslanosida BPF1*, larutkan dan encerkan secara bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 3,0 ml *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *etanol P* sebagai blangko ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml yang berbeda. Uapkan masing-masing labu dengan pemanasan hati-hati dan dengan bantuan aliran udara hingga kering. Dinginkan dalam desikator pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 30 menit. Pada masing-masing labu tambahkan 15,0 ml *asam-besi(III) klorida LP*, biarkan larutan dalam tempat terlindung dari cahaya pada suhu tidak lebih dari 30° selama 15 menit sambil terus dikocok, saring melalui penyaring wol kaca halus. Ukur secara berurutan serapan *Larutan blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 590 nm. Ulangi pengukuran setiap interval selama 2 menit hingga diperoleh serapan maksimum. Hitung jumlah dalam mg deslanosida, $C_{47}H_{74}O_{19}$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$0,1C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Deslanosida BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan maksimum *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

INJEKSI DESLANOSIDA

Deslanoside Injection

Injeksi Deslanosida adalah larutan steril deslanosida dalam pelarut yang sesuai. Mengandung deslanosida tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{47}H_{74}O_{19}$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung gliserin.

Baku pembanding *Deslanosida BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Senyawa bersifat higroskopis.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2 mg deslanosida ke dalam corong pisah kecil, ekstraksi dengan 25 ml campuran *kloroform P-etanol P* (7:3). Masukkan ekstrak ke dalam labu Erlenmeyer 10 ml, uapkan di atas tangas uap hingga kering, larutkan residu dalam 500 µl *metanol P*. Gunakan 5 µl larutan yang diperoleh. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada uji *Identifikasi* dalam *Deslanosida* dimulai dengan "tolkan 5 µl larutan".

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Deslanosida*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 600 µg deslanosida, masukkan dalam corong pisah, tambahkan 50 ml air dan 1 ml *asam sulfat 2 N*. Lakukan ekstraksi 4 kali, masing-masing dengan 30 ml campuran *kloroform P-n-propanol P* (5:1). Cuci tiap bagian ekstraksi dalam corong pisah lainnya yang berisi 5 ml air dan saring melalui kapas yang sebelumnya dibasahi dengan *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak dan uapkan di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara hingga kering. Pindahkan residu ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml dengan bantuan sedikit campuran *kloroform P-n-propanol P*.

Prosedur Masukkan masing-masing 3,0 ml *Larutan baku* dan *etanol P* sebagai blangko ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml. Terhadap larutan ini dan *Larutan uji*, lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* pada *Deslanosida* dimulai dengan "uapkan dengan pemanasan hati-hati". Hitung jumlah dalam µg, deslanosida, $C_{47}H_{74}O_{19}$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

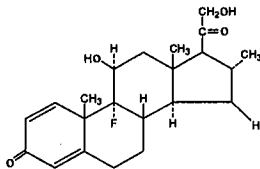
$$\left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Deslanosida BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan

dalam ml; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan maksimum *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal sebaiknya dari kaca tipe I.

DESOKSIMETASON Desoximetason



9-Fluoro-11β,21-dihidroksi-16α-metilpregna-1,4-dien-3,20-dion [382-67-2]
 $C_{22}H_{29}FO_4$ BM 376,46

Desoksimesetason mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{22}H_{29}FO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai praktis putih; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam aseton dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Desoksimesetason BPHI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Desoksimesetason BPHI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-etil asetat *P* (1:1).

Pelarut Campuran kloroform *P* dan etanol *P* (3:1).

Penampak bercak Larutan asam *p*-toluensulfonat *P* dalam etanol *P* (1 dalam 5).

Larutan baku Timbang sejumlah *Desoksimesetason BPHI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan di udara. Amati di bawah cahaya ultraviolet

254 nm. Semprot dengan *Penampak bercak*: bercak utama *Larutan uji* menunjukkan harga R_f dan warna yang sama seperti pada *Larutan baku*.

Jarak lebur <1021> Antara 206° dan 218°, tetapi rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 4°.

Rotasi jenis <1081> Antara +107° dan +112°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam kloroform *P* yang mengandung 5 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol *P*-air-asam asetat glasial *P* (65:35:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> sedemikian rupa sehingga waktu retensi desoksimesetason lebih kurang 6 menit.

Larutan baku Pada hari penggunaan timbang saksama sejumlah lebih kurang 20 mg *Desoksimesetason BPHI*, larutkan dalam metanol *P* hingga 50,0 ml. Encerkan 10,0 ml larutan ini dengan campuran metanol *P*-asetonitril *P* (1:1) hingga 100,0 ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat larutkan dalam 100,0 ml metanol *P*, dan lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai dengan "Encerkan 10,0 ml larutan ini".

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Hitung jumlah dalam mg, desoksimesetason, $C_{22}H_{29}FO_4$, dengan rumus:

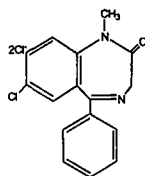
$$1000C \left(\frac{H_U}{H_S} \right)$$

C adalah kadar *Desoksimesetason BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; H_U dan H_S berturut-turut adalah tinggi puncak desoksimesetason dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

DIAZEPAM

Diazepam



7-Kloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on [439-14-5]

C₁₆H₁₃ClN₂O

BM 284,75

Diazepam mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% C₁₆H₁₃ClN₂O dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; hampir putih sampai kuning; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol; mudah larut dalam kloroform;

Baku pembanding *Diazepam BPF*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Diazepam BPF* (2-metilamino-5-klorobenzofenon), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Diazepam BPF* (3-amino-6-kloro-1-metil-4-fenilkarbostiril), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Nordazepam BPF* (7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) (C₁₅H₁₁ClN₂O BM 270,72), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, 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 *Diazepam BPF*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Larutan 5 mg zat per ml aseton P dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan dengan fase gerak etil asetat P- n-heptan P (1:1)

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 131° dan 135°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1 %.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bjj.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Diazepam BPF*, *Senyawa Sejenis A Diazepam BPF* dan *Nordazepam BPF* 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 BPF* atau *Senyawa Sejenis A Diazepam BPF* 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 BPF* 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*.

Tabel

| Cemaran | Batas (%) |
|----------------------------|-----------|
| Senyawa sejenis A Diazepam | 0,01 |
| Senyawa sejenis B Diazepam | 0,1 |
| Nordazepam | 0,3 |
| Cemaran lain | 0,1 |
| Jumlah semua cemaran | 1,0 |

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Diazepam BPFi* dan *Nordazepam BPFi* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml, jika perlu sonikasi.

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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 15 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya.

INJEKSI DIAZEPAM

Diazepam Injection

Injeksi *Diazepam* adalah larutan steril *diazepam* dalam pelarut yang sesuai. Mengandung *diazepam*, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diazepam BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFi*; [Catatan *Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi 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.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg *diazepam* ke dalam corong pisah, tambahkan 20 ml air, kocok. Tambahkan 20 ml *kloroform P*. Kocok kuat selama 2 menit. Saring lapisan *kloroform* melalui lebih kurang 5 g *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala. Bilas *natrium sulfat* dengan 20 ml *kloroform P*, kumpulkan hasil bilasan dalam gelas piala. Uapkan ekstrak *kloroform* di atas tangas uap dengan dialiri udara sampai volume lebih kurang 5 ml. Angkat gelas piala dari tangas uap, dan uapkan ekstrak *kloroform* dengan dialiri udara lagi sampai kering. Larutkan residu dalam 20 ml *eter anhidrat P*, saring, uapkan filtrat dengan aliran udara sampai kering. Kerok lapisan tipis berminyak dengan spatel dan keringkan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60° selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diazepam BPFi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 11,6 unit Endotoksin FI per mg *diazepam*.

pH <1071> Antara 6,2 dan 6,9.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (65:35), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x

3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg diazepam, C₁₆H₁₃ClN₂O, dalam tiap ml injeksi yang digunakan 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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I terlindung cahaya.

TABLET DIAZEPAM Diazepam Tablet

Tablet Diazepam mengandung Diazepam, C₁₆H₁₃ClN₂O, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diazepam BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Nordazepam BPFi* (7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) (C₁₅H₁₁ClN₂O BM 270,72); tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg diazepam, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan 2 ml *aseton P*. Letakkan tabung sentrifuga dalam tangas ultrasonik selama 5 menit, sentrifus. Gunakan 100 µl beningan sebagai *Larutan uji*, 100 µl larutan *Diazepam BPFi* 5 mg per ml dalam *aseton P* sebagai *Larutan baku* dan fase gerak campuran *etil asetat P-n-heptan P* (1:1). Lakukan seperti tertera pada uji *Identifikasi B* dalam *Diazepam*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₆H₁₃ClN₂O yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan serapan larutan baku *Diazepam BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), C₁₆H₁₃ClN₂O, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti 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.

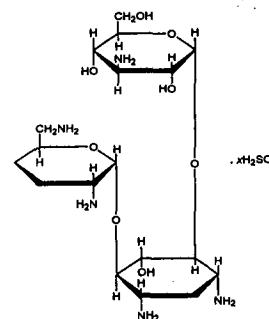
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Diazepam*. Hitung jumlah dalam mg diazepam, C₁₆H₁₃ClN₂O, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DIBEKASIN SULFAT Dibecasin Sulphate



O-3-Amino-3-deoksi- α -D-glukopiranosil-(1 \rightarrow 6)-O-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoksi- α -eritro-heksapiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-deoksi-O-streptomina sulfat [58580-55-5]
 $C_{18}H_{57}N_5O_8 \cdot xH_2SO_4$

Dibekasin Sulfat adalah garam sulfat dari dibekasin, yang dibuat dengan penambahan tidak lebih dari 2 mol asam sulfat pada dibekasin. Mengandung tidak kurang dari 630 μ g dibekasin per mg.

Pemerian Serbuk; putih hingga putih kekuningan; tidak berbau; sedikit pahit.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam metanol, dalam etanol, dalam aseton, dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Dibekasin Sulfat BPF1*; lakukan pengeringan, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° tidak lebih dari 3 jam.

Identifikasi

A. Larutkan 50 mg zat dalam 1 ml air, tambahkan 2 tetes larutan α -naftol P dalam larutan etanol P (1 dalam 5) dan 2 ml asam sulfat P, kocok: terjadi warna coklat kemerahan. Warna berubah menjadi merah ungu bila larutan dididihkan.

B. Larutkan 20 mg zat dalam 2 ml *dapar fosfat 1/15 M* pH 5,6 kemudian tambahkan 1 ml *ninhidrin LP* dan dididihkan: terjadi warna ungu biru.

C. Tambahkan 1 tetes *barium klorida LP* ke dalam 5 ml larutan *dibekasin sulfat* (1 dalam 50); terbentuk kekeruhan putih.

D. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dibekasin Sulfat BPF1*, larutkan dalam air hingga kadar 20 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam air hingga kadar 20 mg per ml.

Fase gerak Buat campuran amonium hidroksida P-*metanol P* (1:1).

Penampak bercak Buat larutan *ninhidrin P* 0,2% dalam *butanol P* jenuh air.

Prosedur Totolkan masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku*, pada jarak yang sama, pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat 15 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu lebih kurang 100° selama 10 menit: harga R_f bercak ungu coklat dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 ml per kg yang mengandung 10 mg zat per ml dalam *Air untuk Injeksi*.

Daya hipotensif <191> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan 3,0 mg zat per ml.

Toksitas abnormal Memenuhi seperti tertera pada *Uji Reaktifitas Biologi secara in-vivo* <251>; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 mg zat per ml.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> 6,0 - 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg zat per ml.

Potensi Lakukan penetapan dengan Metode lempeng silinder seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Media Gunakan media seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Mikroba uji Gunakan *Bacillus subtilis ATCC 6633*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Dibekasin Sulfat BPF1*, larutkan dalam *dapar fosfat 0,5% pH 6,0*, hingga kadar 400 μ g per ml. Larutan ini dapat disimpan pada suhu antara 5° dan 15° selama 30 hari. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan dengan *dapar fosfat 0,1 M pH 8,0* hingga aras dosis tengah lebih kurang 5 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, larutkan dalam air hingga kadar 400 μ g per ml. Encerkan larutan ini dengan *dapar fosfat 0,1 M pH 8,0* hingga kadar lebih kurang 5 μ g per ml.

DIBUKAIN HIDROKLORIDA

Dibucaine Hydrochloride

2-Butoksi-N-[2-(dietilamino)etil]siskoninamida monohidroklorida [61-12-1]

$C_{20}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$

BM 379,92

Dibukain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{20}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih hingga hampir putih; tidak berbau. Agak higroskopis, menjadi gelap jika terpapar cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam aseton, dan dalam kloroform. Larutan dalam air, pH lebih kurang 5,5.

Baku pembanding *Dibukain Hidroklorida BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

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 *Dibukain Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. *Larutan zat* menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran toluen P-aseton P-metanol P-amonium hidroksida P (50:30:5:1).

Penampak bercak *Larutan kalium bikromat P* (1 dalam 200) dalam *asam sulfat P* (1 dalam 5)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dibukain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 40 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan secara kuantitatif dan bertahap sejumlah volume *Larutan baku* hingga diperoleh larutan dengan kadar 40 µg, 120 µg, dan 200 µg per ml yang sesuai dengan 0,1%, 0,3% dan 0,5% *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *kloroform P* hingga kadar 40,0 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku*, *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel P 20 cm x 20 cm setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng di dalam oven pada suhu 140° selama 10 menit, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: warna dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*; jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0% dan tidak ada satupun bercak lain lebih besar dari 0,5% bercak utama *Larutan baku*, dengan cara membandingkan dengan bercak dari *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 1,20 g *natrium lauril sulfat P*; 0,20 g *natrium asetat P* dan 2,0 ml *trietilamin P* dalam 300 ml air. Tambahkan *asam asetat glasial P* hingga pH 5,6 tambahkan 700 ml *metanol P*, campur dan saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Campuran *metanol P*-air (70:30).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dibukain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar

lebih kurang 1 mg per ml. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Pelarut* sampai tanda dan campur. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom, ditetapkan dari puncak analit adalah tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 3,0 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 *Dibukain Hidroklorida*, C₂₀H₂₉N₃O₂.HCl dalam zat yang digunakan dengan rumus :

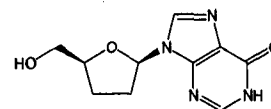
$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dibukain 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 rapat tidak tembus cahaya.

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 BPFI*; *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI*; *Campuran Kesesuaian Sistem Didanosin BPFI*.

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> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Rotasi jenis <1081> Antara -28° dan -24°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per ml dalam air.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar amonium asetat 0,01 M Lakukan seperti 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-asetonitрил P (19:1), awaudarakan.

Larutan A Buat campuran Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitрил P (19:1), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitрил P (3:1), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku persediaan A Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Didanosin BPF1, 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 BPF1, larutkan 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 BPF1 larutkan 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur; resolusi, R, antara puncak didanosin dan dideoksididehidro-inosin tidak kurang dari 3,0 dan efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak dideoksididehidro-inosin 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, rekam kromatogram dan 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 BPF1 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 adalah kadar Didanosin BPF1 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 BPF1 dalam Larutan baku.

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-dideoksiadenosin | 2,1 | 0,2 |
| 5-deoksidideoksi-adenosin | 3,1 | 0,2 |
| Cemaran lain | - | 0,1 |
| Jumlah cemaran | - | 1,0 |

Penetapan kadar Lakukan penetapan menggunakan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitril P (21:1)*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Didanosin BPFi*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg *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 terkendali.

DIDANOSIN UNTUK LARUTAN ORAL Didanosine for Oral Solution

Didanosin untuk Larutan Oral jika dikonstrusikan seperti 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 BPFi*; *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFi*.

Identifikasi

A. Larutkan secara terpisah sejumlah zat dan *Didanosin BPFi* 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 BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFi* 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 (hipoksantin) dalam didanosin untuk larutan oral setara dengan didanosin yang tertera pada etiket, dengan rumus:

$$\frac{100 \left(\frac{C}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) VD}{L}$$

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 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 awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Didanosin BPF1*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254nm dan kolom 25 cm x 4,4 mm berisi bahan pengisi L1 dan kolom pelindung 2 cm x 4,6 mm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi 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, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, dalam didanosin untuk larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$CD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

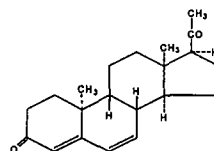
C adalah kadar *Didanosin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; D adalah volume dalam ml didanosin untuk larutan oral yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji* dikalikan faktor pengenceran *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Pada etiket cantumkan cara konstitusi dan kesetaraan didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$ dalam volume tertentu.

DIDROGESTERON

Dydrogesterone



9β,10α-Pregna-4,6-diene-3,20-dion [152-62-5]

$C_{21}H_{28}O_2$

BM 312,45

Didrogesteron mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{28}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai kuning pucat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Didrogesteron BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 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 panjang gelombang yang sama seperti pada *Didrogesteron BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 6 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Didrogesteron BPF1*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm, berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Jarak lebur <1021> Antara 167° dan 171°.

Rotasi jenis <1081> Antara -442° dan -462°; lakukan penetapan menggunakan larutan *trikloroetana P* yang mengandung 10 mg zat per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Jumlah luas puncak selain puncak utama tidak lebih dari 2,0% total luas puncak. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 20 menit dan ukur respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-etanol *P-asetonitril P* (530:260:210), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Didrogesteron BPFi*, larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Masukkan 10 mg zat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 30 ml *etanol P* untuk melarutkan. Tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 0,2 N*, panaskan campuran pada 85° selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, netralkan dengan 1 ml *asam klorida 0,2 N*, tambahkan 20,0 ml *asetonitril P*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung *didrogesteron* dan *17 α- didrogesteron*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm, pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap 20 µl *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara *didrogesteron* dan *17 α- didrogesteron* tidak kurang dari 5, simpangan baku relatif respons puncak *didrogesteron* pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Waktu retensi relatif *didrogesteron* dan

17 α- didrogesteron masing-masing adalah lebih kurang 1,0 dan 1,3.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, *didrogesteron*, $C_{21}H_{28}O_2$, dengan rumus :

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Didrogesteron 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.

TABLET DIDROGESTERON Dydrogesterone Tablet

Tablet *Didrogesteron* mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{21}H_{28}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Didrogesteron BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Ekstraksi sejumlah serbuk tablet yang mengandung lebih kurang 60 mg *didrogesteron* dengan 20 ml *metanol P*, saring dan uapkan hingga kering: residu menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi A* dalam *Didrogesteron*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air yang mengandung *Larutan natrium lauril sulfat 0,3%*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{28}O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan *Larutan baku Didrogesteron BPFi* dengan kadar dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 295 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{21}H_{28}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Didrogesteron*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg didrogesteron, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama.

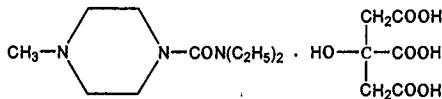
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, didrogesteron (C₂₁H₂₈O₂) dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Didrogesteron 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.

DIETILKARBAMAZIN SITRAT Diethylcarbamide Citrate



N,N-Diethyl-4-metil-1-piperazinakarboxamida sitrat (1:1)
[1642-54-2]
C₁₀H₂₁N₃O₇ BM 391,42

Dietilkarbamazin Sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₀H₂₁N₃O₇, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau atau agak berbau; agak higroskopis. Melebur pada suhu lebih kurang 136° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Dietilkarbamazin Sitrat BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi basa Nitrogen Organik <261>*.

B. Menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum <291>*.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air, tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 N* encerkan dengan air hingga 25 ml dan campur.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-amonium hidroksida P (100:1,5)*.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 16.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat, Fase gerak, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak dietilkarbamazin sitrat dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Dietilkarbamazin Sitrat BPFi*, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur 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, $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$ 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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET DIETILKARBAMAZIN SITRAT Diethylcarbamazine Citrate Tablet

Tablet Dietilkarbamazin Sitrat mengandung dietilkarbamazin sitrat, $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Tablet dietilkarbamazin sitrat dengan penandaan hanya untuk hewan tidak perlu dilakukan Uji Disolusi.]

Baku pembanding *Dietilkarbamazin Sitrat BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit, untuk tablet dengan penandaan hanya untuk hewan.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel.*

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*, menggunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan mengencerkan alikuot 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) $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, Fase gerak, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 Suntikkan 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 yang digunakan 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*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, Fase gerak, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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. Saring dan buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dietilkarbamazin Sitrat*. Hitung jumlah

dalam mg, dietilkarbamazin sitrat, $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

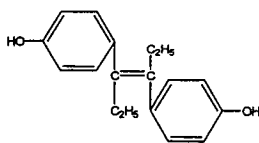
$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Dietilkarbamazin sitrat 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.

DIETILSTILBESTROL

Diethylstilbestrol



α, α' -Dietil-(E)-4,4'-stilbenediol [56-53-1]

$C_{18}H_{20}O_2$

BM 268,35

Dietilstilbestrol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{18}H_{20}O_2$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam alkali hidroksida encer;

Baku pembanding Dietilstilbestrol BPFi; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Encerkan larutan dalam etanol P yang digunakan untuk pembuatan Larutan baku dan Larutan uji yang tertera pada Penetapan kadar, dengan etanol P hingga kadar masing-masing 10 μ g per ml. Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada rentang panjang gelombang 230-350 nm menggunakan etanol P sebagai blangko. Spektrum serapan Larutan uji menunjukkan maksimum dan infleksi tambahan pada panjang gelombang yang sama seperti Larutan baku dan daya serap Larutan uji pada panjang gelombang serapan maksimum berbeda tidak lebih dari 3,0% dari serapan Larutan baku.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Jarak lebur <1021> Antara 169° dan 175°, tetapi rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 4°.

Keasaman-kebasaan Larutan 100 mg zat dalam 5 ml etanol P 70% yang telah dinetralkan: bereaksi netral terhadap kertas lakmus P.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Campuran etanol P-air (1:1).

Fase gerak Campuran metanol P-air (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Dietilstilbestrol BPFi, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Pengencer, hingga kadar lebih kurang 20 μ g per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan 10 mg Dietilstilbestrol BPFi dalam 50 ml kloroform P, diamkan di tempat gelap tidak kurang dari 5 jam. Pipet 5 ml larutan ini, ke dalam labu tentukur 50-ml, uapkan sampai kering dengan aliran 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 μ g per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: 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, rekam kromatogram dan ukur respons puncak untuk trans-isomer seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

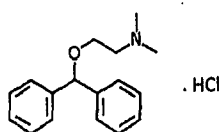
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak cis- dan trans- dari dietilstilbestrol. Hitung jumlah dalam μ g, dietilstilbestrol, $C_{18}H_{20}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$C \frac{(r_{i,U} + 1,26r_{c,U})}{(r_{i,S} + 1,26r_{c,S})}$$

C adalah kadar *Dietilstilbestrol BPHI* 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*; $r_{c,U}$ dan $r_{c,S}$ berturut-turut adalah respons puncak isomer cis-dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

DIFENHIDRAMIN HIDROKLORIDA Diphenhydramine Hydrochloride



2-(Difenilmetoksi)-N,N-dimetiletilamina hidroklorida

[147-24-0]

$C_{17}H_{21}NO.HCl$

BM 291,82

Difenhidramin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{21}NO.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau. Jika terkena cahaya, perlahan-lahan warna menjadi gelap. *Larutan* praktis netral terhadap *kertas lakmus P*.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam aseton; sangat sukar larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Difenhidramin Hidroklorida BPHI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Memenuhi reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 167° dan 172°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*trietilamin P* (50:50:0,5), atur pH hingga 6,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Difenhidramin hidroklorida BPHI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, 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 ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak *benzofenon* dan *difenhidramin* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 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, *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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

INJEKSI DIFENHIDRAMIN HIDROKLORIDA Diphenhydramine Hydrochloride Injection

Injeksi *Difenhidramin Hidroklorida* adalah larutan steril *difenhidramin Hidroklorida* dalam *Air untuk Injeksi*. 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 BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,4 unit Endotoksin FI per mg difenhidramin hidroklorida.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg difenhidramin hidroklorida dengan asam sulfat 0,03 N hingga 25 ml. Memenuhi syarat uji seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik <261>*, mulai dari "Pindahkan larutan ke dalam corong pisah".

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai pada *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi. Penetapan kadar* Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin Hidroklorida*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg difenhidramin hidroklorida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg, $C_{17}H_{21}NO.HCl$ dalam tiap ml injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Difenhidramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

SIRUP DIFENHIDRAMIN HIDROKLORIDA Diphenhydramine Hydrochloride Oral Solution

Sirup 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 BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah sirup 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 BPFI* dalam 25 ml air. Pada masing-masing larutan lakukan sebagai berikut: Tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 1 N* dan ekstraksi dengan 75 ml *n-heptan P*. Cuci ekstrak *n-heptan* dengan 10 ml air, uapkan ekstrak sampai kering dan larutan 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".

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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin hidroklorida*.

Larutan uji Pipet sejumlah sirup setara dengan lebih kurang 50 mg difenhidramin hidroklorida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg difenhidramin hidroklorida, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, dalam tiap ml sirup yang digunakan dengan rumus:

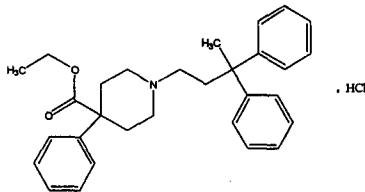
$$100 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Difenhidramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml sirup 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.

DIFENOKSILAT HIDROKLORIDA
Diphenoxylate Hydrochloride



Etil 1-(3-siano-3,3-difenilpropil)-4- fenilisonifekotat monohidroklorida [3810-80-8]

$C_{30}H_{32}N_2O_2.HCl$

BM 489,05

Difenoksilat Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{30}H_{32}N_2O_2.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau. Larutan jenuh pH lebih kurang 3,3.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol dan dalam aseton; sukar larut dalam air dan dalam isopropanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam heksan.

Baku pembanding *Difenoksilat Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan infra merah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Difenoksilat Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 2000) dalam campuran larutan asam klorida P-metanol P (1:1000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Difenoksilat Hidroklorida BPFI*.

C. Larutan jenuh menunjukkan reaksi Klorida seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Jarak lebur <1021> Antara 220° dan 226°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Cemaran umum <481> Tidak lebih dari 1,0%

Larutan uji Gunakan pelarut kloroform P.

Larutan baku Gunakan pelarut kloroform P.

Fase gerak Campuran kloroform P-sikloheksan P-etanol mutlak P-asam format P (50:40:10:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampakan bercak nomor 17, kemudian segera amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg, larutkan dalam 75 ml asam asetat glasial P. Tambahkan 4 ml *raksa(II) asetat LP*, titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensio-metrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 48,91 mg $C_{30}H_{32}N_2O_2.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DAUN DIGITALIS
Digitalis Folium

Daun Digitalis adalah daun kering dari *Digitalis purpurea* Linné (Familia *Scrophulariaceae*). Potensi 100 mg Daun Digitalis setara dengan tidak kurang dari 1 unit Digitalis FI bila dilakukan penetapan kadar sesuai prosedur.

Baku pembanding *Daun Digitalis BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Makroskopik

Daun menggulung atau pecahan daun. Helai daun bentuk bulat telur, melebar sampai bulat telur memanjang, umumnya panjang 10 - 35 cm dan lebar 4 - 11 cm dan bersatu dalam tangkai daun dengan helaian daun sama lebar. Ujung daun tumpul; tepi daun tidak beraturan atau bergerigi; permukaan bawah berbulu rapat, permukaan atas daun berkerut dan berbulu halus, tulang daun tampak nyata, membentuk jala. Urat daun dan tulang daun utama melebar dan datar dan tulang daun bawah berpangkal ketangkai daun. Warna permukaan atas daun hijau tua, permukaan bawah keabuan karena bulu halus yang rapat, tulang daun yang lebih besar berwarna keunguan. Bila dikeringkan sedikit berbau; bila dibasahi memberikan bau yang khas. Rasa sangat pahit.

Mikroskopik

Epidermis atas rapat, dengan dinding sel antiklinikal berombak, banyak rambut dan tidak ada stomata; epidermis bawah dengan dinding sel antiklinikal berombak, banyak stomata berbentuk lonjong dan banyak rambut dan biasanya tidak saling bertumpuk sampai dinding sel dalam, terutama dekat dengan tulang daun, klorenkim sel besar dari selaput sel palisade pendek dan beberapa selaput parenkim; dan banyak pembuluh-pembuluh pada tulang daun dan tangkai daun yang lebih besar dengan pembuluh yang tebalnya satu

sel. Pada ujung daun bergerigi terdapat 1 atau 2 stomata air.

Abu tidak larut asam Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Bahan organik asing Tidak dari 2,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Air Tidak lebih dari 6,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama isi satu wadah *Daun Digitalis BPF1*, di dalam wadah asli, atau botol timbang, dan pindahkan ke dalam wadah atau tabung sentrifus bersumbat kaca dengan kapasitas 50 ml. Lama penimbangan tidak lebih dari 5 menit setelah ampul dibuka. Tambahkan 10 ml campuran *etanol P*- air (4:1) untuk tiap g serbuk. Tutup wadah, setelah sepertiga bagian atas sumbat diolesi dengan sedikit vaselin. Kocok campuran secara mekanis selama 24 ± 2 jam pada suhu $25 \pm 5^\circ$ dengan maksud agar bahan padat selalu kontak fase cair secara terus-menerus. Jika perlu, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus dan enaptuankan beningan ke dalam botol kaca kering yang ditutup rapat. Simpan di dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 30 hari.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 g serbuk halus, masukkan ke dalam botol atau tabung sentrifuga bersumbat kaca dengan kapasitas 50 ml. Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* mulai dengan "Tambahkan 10 ml campuran" Simpan di dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 30 hari.

Hewan uji Merpati dewasa, sehat, bobot tubuh yang terberat kurang dari dua kali bobot tubuh yang teringan. Bagi merpati dalam dua kelompok secara acak sehingga bobot tubuh rata-rata kelompok yang diberi *Larutan baku* berbeda tidak lebih dari 30% dari bobot tubuh rata-rata kelompok yang diberi *Larutan uji*. Merpati dipuaskan makan (tetapi tetap boleh minum) selama 16 - 28 jam sebelum digunakan. Anestesi merpati dengan *eter P*, lakukan kanulasi pada vena alar dengan kanula yang sesuai. Pertahankan anestesi selama kanulasi dan selama periode penyuntikan pada aras anestesi tidak sakit, tapi masih ada refleks pupil dan kornea dan pergerakan otot, sehingga merpati sesekali melakukan gerakan.

Enceran larutan baku dan Enceran larutan uji Pada hari penetapan encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dan *Larutan uji* dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% steril hingga diperoleh *Enceran larutan baku* dan *Enceran larutan uji* dengan prakiraan akan memberikan dosis letal 15 ml per kg bobot tubuh.

Prosedur Lakukan penyuntikan *Enceran larutan baku* atau *Enceran larutan uji* melalui vena alar dengan alat yang sesuai misalnya buret kecil dengan skala terkecil

0,05 ml. Penyuntikan dimulai setelah memastikan tidak adanya gelembung udara di dalam alat suntik, dengan cara menginfus dalam waktu beberapa detik sejumlah volume *Enceran larutan baku* dan *Enceran larutan uji* yang setara dengan 1 ml per kg bobot tubuh. Ulangi dosis ini dengan selang waktu 5 menit sampai merpati mati karena henti-jantung.

Gunakan tidak kurang dari 6 ekor merpati untuk masing-masing *Enceran larutan baku* dan *Enceran larutan uji*. Jika rata-rata jumlah dosis yang diperlukan untuk mematikan merpati kurang dari 13 atau lebih besar dari 19, atau jika perbedaan dosis yang terkecil pada penetapan yang sama lebih dari 4 dosis, anggap data ini sebagai pendahuluan. Gunakan data ini sebagai pedoman, dan ulangi dengan larutan segar yang lebih pekat atau lebih encer. Penetapan harus selesai dalam jangka waktu 30 hari menggunakan *Larutan baku* dan *Larutan uji* yang sama.

Perhitungan Tabulasikan dan hitung rata-rata jumlah dosis *Larutan baku*, dinyatakan sebagai Z_s , dan untuk *Larutan uji* dinyatakan sebagai Z_u . Hitung potensi dalam unit *Digitalis FI* per ml (atau per 100 mg) dalam *Larutan uji* dengan rumus:

$$\text{Potensi} = \frac{Z_s R}{Z_u}$$

R setara dengan V_s per V_u ; V_s adalah jumlah unit *Digitalis FI* per ml *Enceran larutan baku*; V_u adalah volume dalam ml *Larutan uji* yang digunakan untuk membuat 1 ml *Enceran larutan uji*. Hitung logaritma batas keyakinan; L adalah seperti tertera pada *Interval dan Batas Keyakinan dari Potensi* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Jika L lebih dari 0,30, ulangi penetapan atau gunakan merpati lebih banyak dengan satu atau kedua larutan sampai batas keyakinan lebih kecil atau sama dengan 0,30. Potensi digitalis yang dihitung dari *Larutan uji*, harus tidak kurang dari 0,85 unit *Digitalis FI* per 100 mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari lembab.

SERBUK DAUN DIGITALIS Digitalis Powder

Serbuk Daun Digitalis adalah Daun Digitalis yang dikeringkan pada suhu tidak lebih dari 60° , dihaluskan menjadi serbuk halus (60) dan sangat halus (80), diatur potensinya, jika perlu ditambah sejumlah laktosa, pati beras atau serbuk digitalis yang mempunyai potensi lebih rendah atau lebih tinggi hingga potensi 100 mg serbuk setara dengan 1 unit *Digitalis FI*.

Baku pembanding *Daun Digitalis BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Digitoksin BPF1*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 105° selama 1 jam sebelum

digunakan. *Gitoksin BPF1*; [Catatan Hati-hati hindari kontak.] tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, wadah harus tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Mikroskopik Serbuk berwarna hijau tua dengan fragmen pengenal epidermis dengan sel tidak beraturan dan klorenkim; rambut penutup melengkung atau patah, panjang sampai 500 μm terdiri dari 2 - 8 sel, beberapa sel menyempit; rambut kelenjar terdiri dari satu atau dua sel tangkai; pembuluh dan trakhea dengan penebalan tidak teratur bentuk jala, spiral dan noktah. Tidak diketemukan hablur kalsium oksalat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Masukkan 100 mg zat dalam tabung sentrifuga 15 ml yang berisi 2,0 ml *etanol encer P* dan 1,0 ml *timbal asetat LP*, campur dan kocok, didihkan selama 2 menit. Sentrifus, enaptuangkan beningan ke dalam tabung sentrifuga 15 ml yang kedua, tambahkan 2,0 ml *kloroform P*, campur dan sentrifus. Pindahkan lapisan bawah dan saring melalui kolom kecil berisi 100 - 300 mg *natrium sulfat anhidrat P* yang telah dicuci dengan *kloroform P* ke dalam tabung sentrifuga 5 ml. Uapkan *kloroform* sambil dialiri gas *nitrogen P* hingga kering dan larutkan residu dalam 100 μl campuran *metanol P-kloroform P* (1:1).

Larutan baku A Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* menggunakan 100 mg *Digitalis BPF1*.

Larutan baku B Larutkan *Digitoksin BPF1* dan *Gitoksin BPF1* dalam campuran *metanol P-kloroform P* (1:1) sedemikian hingga konsentrasi masing-masing lebih kurang 0,2 mg per ml.

Fase gerak campuran *etil asetat P-metanol P-air* (30:4:3)

Penampak bercak Campur 10 ml larutan *kloramin T P* (3 dalam 100) dengan 40 ml campuran *asam trikloroasetat P* (1 dalam 4) [Catatan Simpan campuran ini ditempat sejuk dan jangan digunakan lebih dari satu minggu.]

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μl *Larutan uji*, *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi silika gel dan biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang 15 cm di atas garis penolatan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 15 - 20 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 366 nm. R_f 2 bercak pita dari *Larutan baku A* sesuai dengan R_f 2 bercak pita *Larutan baku B*. Kromatogram *Larutan uji* menunjukkan bercak pita yang sesuai dengan bercak *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* dan juga menunjukkan bercak yang sesuai dengan 3 bercak pita lain yang paling jelas terlihat pada kromatogram *Larutan baku A* dengan harga R_f yang lebih rendah dari bercak utama. Harga R_f relatif untuk

5 bercak pita adalah 1,0 (*digitoksin*); 0,8 - 0,9 (*gitoksin*); 0,6 - 0,7; 0,4 - 0,5 dan 0,3 - 0,4.

Batas mikroba Tidak boleh mengandung *Salmonella sp* seperti tertera pada *Uji Batas Mikroba* <51>.

Abu tidak larut asam Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Air Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Daun Digitalis*, Potensi dihitung dari *Larutan uji* cukup baik bila hasilnya tidak kurang dari 0,85 unit dan tidak lebih dari 1,20 unit *Digitalis FI* per 100 mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, sebaiknya disertai dengan pengering yang sesuai.

TABLET DIGITALIS

Digitalis Tablet

Tablet *Digitalis* mengandung sejumlah serbuk *Digitalis* yang mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari potensi yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Daun Digitalis BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit.

Batas mikroba Tidak boleh mengandung *Salmonella sp* seperti tertera pada *Uji Batas Mikroba* <51>.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Daun Digitalis*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 25 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan tidak kurang dari 20 tablet. Masukkan ke dalam wadah bersumbat kaca yang kering dengan kapasitas tidak kurang dari 50 ml. Tambahkan sejumlah campuran *etanol P-air* (4:1) hingga larutan yang diperoleh setara dengan 1 unit *Digitalis FI* per ml yang telah diperkirakan. Tutupkan sumbat yang telah diolesi pada sepertiga bagian atasnya dengan vaselin. Kocok campuran secara mekanik selama 24 \pm 2 jam pada suhu 25 \pm 5° sedemikian sehingga bagian padatnya selalu kontak dengan fase cairnya. Segera pindahkan ke dalam tabung sentrifuga dan sentrifus. Tuang fase cair ke dalam wadah gelas kering

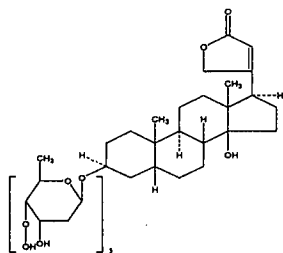
tertutup rapat. Simpan dalam lemari pendingin paling lama 30 hari.

Hewan uji, Enceran larutan baku dan Enceran larutan uji, Prosedur dan Perhitungan Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Daun Digitalis*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIGITOKSIN

Digitoxin



Digitoxin [71-63-6]

$C_{41}H_{64}O_{13}$

BM 764,95

Digitoxin adalah glikosida kardiotonik yang diperoleh dari *Digitalis purpurea* Linné, *Digitalis lanata* Ehrhart, Familia *Scrophulariaceae*, dan species *Digitalis* lainnya yang sesuai. Digitoxin mengandung tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{41}H_{64}O_{13}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Catatan Hati-hati, sangat berbahaya.]

Pemerian Serbuk hablur sangat halus; putih atau kuning pucat; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol, sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Digitoxin BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Digitoxin BPFi*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digitoxin BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Fase gerak Campuran metilen klorida *P*-*metanol P* (93:7).

Penampak bercak Larutan asam sulfat P dalam *metanol P* (6 dalam 10)

Prosedur Totolkan masing-masing 1 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 100°. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digitoxin BPFi*, larutkan dan jika perlu encerkan secara bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 40 μ g 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 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah digitoxin dan digoksin, larutkan dan jika perlu encerkan secara bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 μ g per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; resolusi, R , antara puncak digoksin dan digitoxin tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif digoksin dan digitoxin masing-masing lebih kurang 0,35 dan 1,0.

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 jumlah dalam mg, digitoksin, $C_{41}H_{64}O_{13}$, dengan rumus:

$$1,25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Digitoksin 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 rapat.

TABLET DIGITOKSIN

Digitoxin Tablet

Tablet Digitoksin mengandung Digitoksin, $C_{41}H_{64}O_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Hindarkan penggunaan zat pengabsorpsi kuat seperti bentonit dalam pembuatan tablet digitoksin.]

Baku pembanding Digitoksin BPF1; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk halus tablet setara dengan tidak kurang dari 1 mg digitoksin ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 20 ml kloroform P, sonikasi. Saring dan uapkan filtrat di atas tangas uap dengan aliran udara sampai kering. Larutkan residu dalam 2 ml larutan yang dibuat dengan mencampurkan 0,3 ml besi(III) klorida LP dan 50 ml asam asetat glasial P. Tambahkan melalui dinding 2 ml asam sulfat P; terjadi warna cokelat pada bidang batas kedua larutan, yang perlahan-lahan berubah menjadi warna hijau muda, kemudian biru, dan akhirnya seluruh lapisan asam asetat menjadi warna biru.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan puncak utama kromatogram Larutan baku seperti tertera pada Penetapan kadar.

Disolusi <1231> [Catatan Selama melakukan penetapan ini gunakan peralatan kaca yang bersih; terlebih dahulu dibilas berturut-turut dengan asam klorida P, air, etanol P, dan keringkan hati-hati. Cegah kontaminasi dari partikel yang dapat berfluoresensi, permukaan logam dan karet.]

Media disolusi: 500 ml larutan asam klorida P (3 dalam 500). [Catatan Gunakan media disolusi yang sama untuk seluruh pengujian.]

Alat tipe 1: 120 ± 5 rpm.

Waktu: 30 menit; 60 menit.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg Digitoksin BPF1, larutkan dengan sedikit mungkin etanol P dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan etanol encer P (4 dalam 5) sampai tanda.

Enceran larutan baku Pada saat akan digunakan encerkan 5,0 ml Larutan baku dengan Media disolusi hingga 500,0 ml. Masukkan 2,0-10,0 ml larutan ini secara terpisah ke dalam corong pisah untuk memperoleh Enceran larutan baku yang setara dengan 20%; 40%; 60%; 80% dan 100% digitoksin dari jumlah yang tertera pada etiket per 500 ml. Tambahkan Media disolusi hingga 10 ml, dan lakukan seperti tertera pada Prosedur, mulai dari "Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml kloroform P".

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Uji Disolusi <1231>. Tepat setelah 30 menit, ambil aliquot pada bagian tengah antara batang pengaduk dan dinding bejana, dan lebih kurang pada pertengahan kedalaman labu disolusi. Saring larutan dengan cepat menggunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih dari $0,8 \mu\text{m}$, buang 10 ml filtrat pertama. Tanpa mengganti Media disolusi, teruskan rotasi keranjang, tepat setelah 30 menit lakukan pengambilan aliquot yang lain dengan cara yang sama. Lakukan pada masing-masing larutan tersebut sebagai berikut: Asumsikan terlarut 100% digitoksin dari jumlah yang tertera pada etiket, pindahkan aliquot setara dengan $6 \mu\text{g}$ digitoksin ke dalam corong pisah yang sesuai. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml kloroform P. Kumpulkan ekstrak kloroform dalam labu bersumbat kaca. Uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap, dengan bantuan aliran udara, hingga kering. Dengan cara yang sama, lakukan percobaan blangko menggunakan sejumlah volume Media disolusi yang sesuai.

Pengukuran fluoresensi Buat Larutan baku, atur semua labu dalam satu rangkaian secara urut, hingga waktu yang digunakan dari penambahan pereaksi sampai pembacaan fluoresensi sama untuk setiap percobaan. Perlakukan setiap labu pada waktu yang sama sebagai berikut: tambahkan 10 ml larutan segar dengan melarutkan 35 mg asam askorbat P dalam 25 ml metanol P dan secara hati-hati tambahkan 100 ml asam klorida P. Campur, tambahkan 1 ml larutan segar dengan mengencerkan 1 ml hidrogen peroksida P 30% dengan air hingga 500 ml, dan encerkan 1 bagian volume larutan yang diperoleh dengan 20 bagian volume air; campur dan tutup labu. Setelah 45 menit, ukur fluoresensi pada lebih kurang 575 nm, dan pada panjang gelombang eksitasi lebih kurang 395 nm. Koreksi tiap pembacaan dengan blangko dan gambarkan kurva baku fluoresensi terhadap persentase disolusi. Dengan perhitungan dari kurva baku, tentukan persentase disolusi digitoksin tiap tablet dalam 30 menit dan persentase disolusi jumlah digitoksin dalam 60 menit, dengan memperhatikan jumlah volume aliquot yang dipindahkan setelah 30 menit pertama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit, harus larut tidak kurang dari 60% $C_{41}H_{64}O_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket, untuk tiap tablet yang diuji, dan dalam waktu 60 menit, harus larut tidak kurang dari 85% dari jumlah yang tertera pada etiket, untuk rata-rata tablet yang diuji.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur penetapan keseragaman kandungan
Masukkan satu tablet ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang sesuai. Tambahkan sejumlah volume *Fase gerak* yang diukur saksama, seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Digitoksin*, hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 10 µg per ml; kocok menggunakan alat mekanik hingga tablet hancur sempurna (tidak kurang dari 30 menit). Sentrifus dan gunakan beningan sebagai larutan uji. Timbang saksama sejumlah *Digitoksin BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan baku dengan kadar lebih kurang 10 µg per ml. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam mg, digitoksin, C₄₁H₆₄O₁₄ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{LC}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah digitoksin dalam mg yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Digitoksin BPF1* dalam µg per ml larutan baku; *D* adalah kadar digitoksin dalam µg per ml larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak digitoksin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Digitoksin*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 1 mg digitoksin, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Tambahkan 15 ml *Fase gerak*, dan sonikasi. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama.

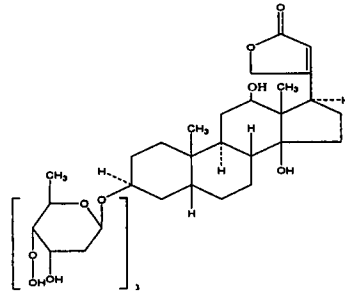
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Digitoksin*. Hitung jumlah dalam µg, digitoksin, C₄₁H₆₄O₁₃, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Digitoksin BPF1* dalam µg 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.

DIGOKSIN
Digoxin



3β-[(O-2,6-Dideoksi-β-D-ribo-heksopiranosil-(1→4)-O-2,6-dideoksi-β-D-ribo-heksopiranosil)-(1→4)-2,6-Dideoksi-β-D-ribo-heksopiranosil]oksi]-12β,14-dihidroksi-5β-kard-20(22)-enolida [20830-75-5]
C₄₁H₆₄O₁₄ BM 780,95

Digoxin adalah glikosida kardiotonik yang diperoleh dari daun *Digitalis lanata* Ehrhart (Familia Scrophulariaceae). Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₄₁H₆₄O₁₄ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [*Perhatian hati-hati, sangat beracun.*]

Pemerian Hablur, jernih hingga putih atau serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam eter; mudah larut dalam piridin; sukar larut dalam etanol encer dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Digoxin BPF1*; [*Perhatian Kardiotonik beracun.*] lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. *Gitoksin BPF1*; [*Perhatian Hindari kontak.*]; tidak boleh dikeringkan 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 panjang gelombang yang sama seperti pada *Digoxin BPF1*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

C. Harga *R_f* bercak utama warna biru yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* pada uji *Glikosida sejenis*, yang ditetapkan secara kromatografi lapis tipis.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 105° selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Glikosida sejenis Tidak lebih dari 3%, dihitung sebagai gitoksin.

Penampak bercak 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 Campuran *kloroform P-metanol P* (2:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPF1*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 10 mg per ml.

Larutan baku gitoksin Timbang saksama sejumlah *Gitoksin BPF1*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,30 mg per ml.

Larutan uji Timbang 250,0 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam *Pelarut*, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* fase balik seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan baku gitoksin* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm yang terikat secara permanen dengan *oktadesilsilana P* (C18). Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak *metanol P-air* (7:3), biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara, semprot lempeng dengan *Penampak bercak* yang dibuat segar; panaskan pada suhu 110° selama 10 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: tidak ada bercak pada kromatogram *Larutan uji*, kecuali bercak *digoksin* yang lebih intensif dari bercak *Larutan baku gitoksin*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (37:13), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPF1*, larutkan dalam *etanol encer P*, encerkan secara bertahap hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml. Sonikasikan agar larut.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dalam lebih kurang 150 ml *etanol encer P*, sonikasikan dan encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPF1* dan *digoksin* *bisdigitoksida*, larutkan dalam *etanol encer P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom 25 cm x 4,2 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%,

faktor ikutan puncak *digoksin* tidak lebih dari 2,0 dan resolusi, *R*, antara puncak *digoksin* dan *digoksin* *bisdigitoksosida* tidak kurang 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 mg, *digoksin*, $C_{41}H_{64}O_{14}$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,2C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Digoksin BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET DIGOKSIN

Digoxin Tablet

Tablet *Digoksin* mengandung *Digoksin*, $C_{41}H_{64}O_{14}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Digoksin BPF1*; [Perhatian *Kardiotonik beracun.*]; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. *Penampak bercak* 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 BPF1*, 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 - 15 menit, dan sentrifus, gunakan beningan.

Prosedur Lakukan seperti 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 diperoleh pada *Penetapan kadar*.

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 I: 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 BPF1, 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 alikuot 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 alikuot 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%. |

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Fase gerak, Sistem kromatografi dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Digoksin.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Digoksin BPF1, larutkan dalam etanol encer P, encerkan secara bertahap dengan pelarut sama hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml. Sonikasi hingga larut.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg digoksin, masukkan ke dalam labu erlemeyer bersumbat kaca 50 ml. Tambahkan 25,0 ml etanol encer P sambil di goyang, sonikasi selama 30 menit, dinginkan. Saring sejumlah larutan ini melalui penyaring membran dengan porositas 0,8 µm, buang 10 ml filtrat pertama.

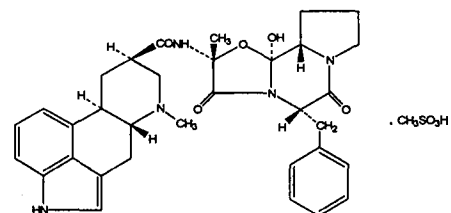
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, digoksin, C₄₁H₆₄O₁₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Digoksin BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak digoksin dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIHIDROERGOTAMIN MESILAT
Dihydroergotamin Mesylate



Dihydroergotamin monometanasulfonat [6190-39-2]

C₃₃H₃₇N₅O₅·CH₄O₃S

BM 679,79

Dihidroergotamin Mesilat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih agak kekuningan atau hampir putih hingga agak kemerahan; berbau lemah.

Kelarutan Larut dalam etanol; sukar larut dalam air dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Dihidroergotamin Mesilat BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dihidroergotamin Mesilat BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) dalam etanol P 70% menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dihidroergotamin Mesilat BPFi* dan daya serap masing-masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum, lebih kurang 280 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* dalam uji *Alkaloid sejenis* sesuai dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku*.

Rotasi jenis <1081> Antara -16,7° dan -22,7°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan dalam campuran pelarut kloroform P-etanol P-amonium hidroksida P (10:10:1), hingga kadar 25 mg per 1 ml.

pH <1071> Antara 4,4 dan 5,4; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 1000).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0% lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Alkaloid sejenis Jumlah cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran kloroform P-etanol P (9:1).

Penampak bercak Larutkan 800 mg *p-dimetilaminobenzaldehida P* dalam campuran dingin 80 g etanol P dan 20 g asam sulfat P.

Pelarut Buat campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (10:10:1).

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Timbang sejumlah *Dihidroergotamin Mesilat BPFi*, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *Pelarut* hingga kadar 0,40 mg, 0,20 mg, dan 0,10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel P. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama 30 menit. Biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*. Perkirakan kadar bercak lain dari *Larutan uji*, dengan membandingkan terhadap bercak *Enceran larutan baku*. Bercak yang diperoleh dari larutan 0,40 mg; 0,20 mg, dan 0,10 mg per ml pengenceran setara dengan berturut-turut 2,0%; 1,0% dan 0,5% cemaran.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer 1 Buat larutan 0,1 ml asam fosfat P dalam 1000 ml air.

Pengencer 2 Buat campuran *Pengencer 1*-asetonitril P (60:40).

Larutan A Buat campuran air- air amonia P 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 tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dihidroergotamin 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm 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 |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,8 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

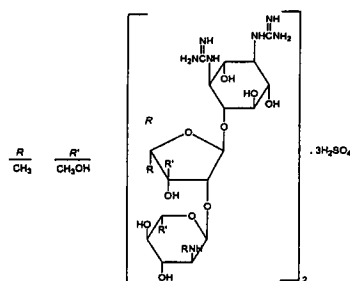
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, dihidroergotamin mesilat, C₃₃H₃₇N₅O₅.CH₄O₃S, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dihidroergotamin Mesilat 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, tidak tembus cahaya.

DIHIDROSTREPTOMISIN SULFAT Dihydrostreptomycin Sulphate



Dihydrostreptomisin sulfat (2:3) (garam) [5490-27-7]
(C₂₁H₄₁N₇O₁₂)₂.3H₂SO₄ BM 1461,44

Dihydrostreptomisin Sulfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 650 µg Dihydrostreptomisin, C₂₁H₄₁N₇O₁₂, per mg. Jika pada etiket dinyatakan sebagai hablur, potensinya setara dengan tidak kurang dari 725 µg dihidrostreptomisin per mg, atau jika pada etiket dinyatakan hanya untuk penggunaan oral, potensinya setara dengan tidak kurang dari 450 µg dihidrostreptomisin per mg.

Pemerian Serbuk hablur atau amorf; putih atau hampir putih. Bentuk amorf bersifat higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam metanol.

Baku pembanding *Dihydrostreptomisin Sulfat BPFi*; lakukan pengeringan 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 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.

Identifikasi

A. Pada larutan 4 mg zat dalam 2 ml air, tambahkan 0,5 ml *asam klorida 1 N*, panaskan dalam tangas air selama 20 menit. Angkat tabung dari tangas, tambahkan 1,0 ml larutan *1-naftol P* dalam *natrium hidroksida 1 N* (1 dalam 200). Panaskan lagi selama 10 menit, dinginkan sebentar dalam tangas es dan tambahkan air hingga 25 ml; terjadi warna merah yang terlihat jelas selama lebih kurang 10 menit.

B. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B, dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat; lakukan pengujian bila pada etiket dinyatakan sebagai hablur.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 200 mg per ml; kecuali jika pada etiket dinyatakan untuk penggunaan oral, maka pH adalah antara 3,0 dan 7,0.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat; susut pengeringan tidak lebih dari 14,0%, jika pada etiket dinyatakan untuk penggunaan oral.

Streptomisin Tidak lebih dari 3,0%; tidak lebih dari 1,0% jika pada etiket dinyatakan sebagai hablur; tidak lebih dari 5,0% jika pada etiket dinyatakan hanya untuk penggunaan oral.

Larutan persediaan besi(III) klorida Larutkan 5 g *besi(III) klorida P* dalam 50 ml *asam klorida 0,1 N*.

Larutan besi(III) klorida Encerkan 2,5 ml *Larutan persediaan besi(III) klorida* dengan *asam klorida 0,01 N* hingga 100 ml. Gunakan larutan ini pada hari pembuatan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Streptomisin Sulfat BPFi*, larutkan dalam air hingga diperoleh larutan persediaan yang mengandung 1,0 mg streptomisin C₂₁H₃₉N₇O₁₂ per ml. Pipet masing-masing 1 ml; 2 ml; 3 ml; 4 ml; dan 5 ml larutan ini ke dalam lima labu tentukur 25-ml, tambahkan berturut-turut 9,0 ml; 8,0 ml; 7,0 ml; 6,0 ml; dan 5,0 ml air ke dalam labu secara berurutan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan

encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml.

Prosedur Pada masing-masing labu yang berisi *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan pada labu tentukur 25-ml ke 7 yang berisi 10,0 ml air sebagai blangko, tambahkan 2,0 ml *natrium hidroksida 1 N*, panaskan dalam tangas air selama 10 menit. Dinginkan labu tentukur dalam air es selama 3 menit, dan tambahkan pada masing-masing labu 2,0 ml *asam klorida 1,2 N* dan 5,0 ml larutan *besi(III) klorida P*. Encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada bilangan gelombang serapan maksimum lebih kurang 550 nm terhadap larutan blangko. Buat kurva antara serapan dan kadar streptomisin dalam µg per ml dari kelima larutan yang diperoleh dari *Larutan baku*. Dari kurva yang diperoleh, tetapkan kadar streptomisin, *C*, dalam µg per ml *Larutan uji*. Hitung persentase streptomisin dengan rumus:

$$\frac{6250C}{WP}$$

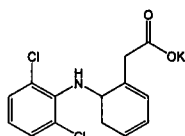
W adalah bobot zat dalam mg dan *P* adalah potensi, dalam µg dihidrostreptomisin per mg zat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera dihidrostreptomisin sulfat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas <71>* dan *Endotoksin Bakteri <201>* seperti tertera pada *Dihidrostreptomisin Injeksi*. Jika pada etiket tertera dihidrostreptomisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin Bakteri <201>* seperti tertera pada *Dihidrostreptomisin Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara turbidimetri seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131>*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIKLOFENAK KALIUM Diclofenac Potassium



Kalium [*o*-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetat [15307-81-0]
C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂ BM 334,24

Diklofenak Kalium mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Diklofenak Kalium BPFi*. Senyawa *Sejenis A* *Diklofenak BPFi* [*N*-(2,6-diklorofenil) indolin-2-on] (C₁₄H₉Cl₂NO₄ BM 278,14); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *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 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 bpi.

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 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±0,2 dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-*Dapar fosfat pH 2,5* (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 µg 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 µg per ml, 0,5 mg per ml dan 22,5 µg 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x

4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dietil flalat, senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak kalium berturut-turut adalah lebih kurang 0,5; 0,7; dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak dietil flalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µl) *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 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 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.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 33,424 mg C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya pada suhu ruang terkendali.

TABLET DIKLOFENAK KALIUM Diclofenac Potassium Tablet

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 BPFi; Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFi [N-(2,6-diklorofenil) indolin-2-on]* (C₁₄H₉Cl₂NO₄ BM 278,14); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *Kalium* cara A seperti 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 alikuot yang telah disaring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Diklofenak Kalium BPFi* 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 BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg diklofenak kalium yang tertera pada etiket; *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.

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.

Zat 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*, *Zat 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-asetilen P seperti 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 semua cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar fosfat pH 2,5, Pengencer, Fase gerak, Larutan uji, Larutan resolusi, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan Kadar.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFi, 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 tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer 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 awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti 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 P, 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 "end-capped". Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

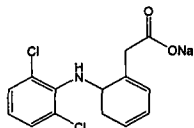
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, diklofenak kalium, C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{VC}{20} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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 terkendali.

DIKLOFENAK NATRIUM Diclofenac Sodium



Natrium[o-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetat [15307-79-6]
C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂ BM 318,13

Diklofenak Natrium mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; higroskopik. Melebur pada suhu 284°.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Diklofenak Natrium BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis A* *Diklofenak BPFi*; [N-(2,6-diklorofenil) indolin-2-on] (C₁₄H₉Cl₂NO₄ BM 278,14), tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diklofenak Natrium BPFi*.

B. Waktu retensi puncak diklofenak pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan resolusi* yang diperoleh pada *Kemurnian kromatografi*.

C. Residu yang diperoleh dari pemijaran menunjukkan reaksi nyala *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Warna larutan Larutan 1 bagian dalam 20 ml metanol tidak berwarna hingga kuning pucat. Serapan larutan pada bilangan gelombang 440 nm tidak lebih dari 0,050. Gunakan metanol sebagai blangko.

Kejernihan larutan Larutan yang dibuat seperti tertera pada *Warna larutan* tidak berbeda nyata kejernihannya bila dibandingkan dengan sejumlah metanol yang diperlakukan sama.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° - 110° selama 3 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; buat *Larutan uji* menggunakan gelas piala borosilikat 100 ml atau krus kuarsa. Jika setelah pemijaran pada suhu 500° - 600° residu tidak putih sempurna, tambahkan *hidrogen peroksida P* secukupnya untuk melarutkan, panaskan perlahan hingga kering dan pijarkan selama 1 jam. Ulangi perlakuan dengan *hidrogen peroksida P* dan pijarkan hingga residu putih sempurna. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* dimulai dari "Dinginkan, tambahkan 4 ml *asam klorida 6 N*".

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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 2,5 Campur sejumlah volume sama *asam fosfat 0,01 M* dan *natrium fosfat monobasa 0,01 M*. Jika perlu atur hingga pH 2,5±0,2 dengan penambahan komponen yang sesuai.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar fosfat pH 2,5* (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Meningkatkan jumlah *dapar* akan meningkatkan *resolusi*].

Pengencer Campuran *metanol P-air* (70:30).

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Pengencer* yang mengandung 20 µg *dietil ftalat P*, 7,5 µg *Senyawa Sejenis A* *Diklofenak BPFi* dan 0,75 mg *Diklofenak Natrium BPFi* per ml.

Larutan baku Buat larutan *Senyawa Sejenis A* *Diklofenak BPFi* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,75 mg per ml. Ukur saksama sejumlah volume larutan, encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar 1,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 75 mg diklofenak natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi L7 "end-capped". Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dietil ftalat, senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak natrium masing-masing adalah lebih kurang 0,5, 0,6 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak dietil ftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 2,2 dan antara puncak senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak natrium tidak kurang dari 6,5; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*.

simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

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 setelah periode 2,5 kali waktu retensi diklofenak natrium. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam zat uji dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg, diklofenak natrium dalam *Larutan uji* yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak dalam *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 dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, larutkan dalam 25 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 31,81 mg C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

TABLET LEPAS TUNDA DIKLOFENAK NATRIUM

Diclofenac Sodium Delayed-Release Tablet

Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium mengandung Diklofenak Natrium, C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diklofenak Natrium BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFi*; [*N*-(2,6-diklorofenil)indolin-2-on] (C₁₄H₉Cl₂NO₄ BM 278,14), tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak diklofenak natrium pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Residu yang diperoleh dari pemijaran menunjukkan reaksi nyala *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Pelepasan obat <961>Metode B

TAHAP ASAM

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2 (dayung terbuat dari atau dilapisi politef): 50 rpm.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 68 mg *Diklofenak Natrium BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan campuran *asam hidroklorida 0,1 N-natrium hidroklorida 5 N* (900:20) sampai tanda. Larutan baku ini mengandung *Diklofenak Natrium BPFi* lebih kurang 13,6 µg per ml.

Prosedur Setelah 2 jam, angkat tiap tablet (atau bagian terbesar tablet jika tablet tidak utuh lagi) dari masing-masing wadahnya. Terhadap tablet tersebut lakukan uji seperti tertera pada tahap *dapar*. Tambahkan 20,0 ml *natrium hidroksida 5 N* pada *asam klorida 0,1 N* yang tersisa dalam tiap wadah, aduk selama 5 menit. Tentukan jumlah C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

TAHAP DAPAR

Dapar fosfat pH 6,8 Larutkan 76 g *natrium fosfat tribasa P* dalam air hingga diperoleh larutan 1000 ml. Campur 250 ml larutan ini dengan 750 ml *asam klorida 0,1 N*, jika perlu atur hingga pH 6,8±0,05 dengan penambahan *asam klorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*.

Media disolusi: 900 ml *Dapar fosfat pH 6,8*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 68 mg *Diklofenak Natrium BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 2,0 ml larutan ini kedalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan baku ini mengandung *Diklofenak Natrium BPFi* lebih kurang 0,02 mg per ml.

Prosedur Setelah 45 menit, lakukan penetapan jumlah C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan bandingkan dengan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Senyawa sejenis A diklofenak tidak lebih dari 0,5%, masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat pH 2,5, Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Buat larutan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFi* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,8 mg per ml. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama setelah 40 menit. 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 bobot dalam mg diklofenak natrium dalam tablet yang digunakan untuk pengujian seperti tertera pada *Penetapan kadar*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing 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 masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat pH 2,5 Campur 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 awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Menaikkan jumlah *dapar* akan meningkatkan resolusi].

Pengencer Campuran *metanol P-air (70:30)*.

Larutan baku Buat larutan *Diklofenak Natrium BPFi* dalam *Pengencer* dengan kadar lebih kurang 0,75 mg per ml.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Pengencer* yang mengandung 20 µg dietil ftalat P, 7,5 µg *Senyawa Sejenis*

A Diklofenak BPFi dan 0,75 mg *Diklofenak Natrium BPFi* per ml.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur dengan kapasitas yang bila diisi sampai tanda dapat diperoleh larutan dengan kadar diklofenak natrium 0,75 mg per ml. Tambahkan *Pengencer* sampai lebih kurang 70% kapasitas labu, kocok secara mekanik tidak kurang dari 30 menit untuk menghancurkan tablet. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 "end-capped". Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dietil ftalat, senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak natrium masing-masing lebih kurang 0,5, 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak dietil ftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 2,2 dan antara puncak senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak natrium tidak kurang dari 6,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, diklofenak natrium, C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

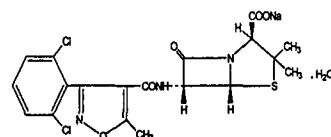
$$\left(\frac{VC}{20} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Diklofenak Natrium BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml, labu yang digunakan; *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.

DIKLOKSASILIN NATRIUM

Dicloxacin Sodium



Natrium (2S,5R,6R)-6-[3-(2,6-diklorofenil)-5-metil-4-isoksasolkarboksamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3,2,0]heptan-2-karboksilat monohidrat [13412-64-1]

C₁₉H₁₆Cl₂N₃NaO₅S.H₂O
Anhidrat [343-55-5]

BM 510,32
BM 492,32

Dikloksasilin Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 850 µg dikloksasilin, C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₅S per mg.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Dikloksasilin Natrium BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dikloksasilin Natrium BPFi*.

B. Pijarkan lebih kurang 100 mg zat, larutkan sisa pijaran (1 dalam 20) dalam asam asetat P memberikan reaksi Natrium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

Air <1031> Metode I Antara 3,0% dan 5,0%.

Dimetilanilina Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah naftalena, larutkan dalam sikloheksan P hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50,0 mg N,N-dimetilanilina, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml asam klorida 1 N, goyangkan hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 5,0 ml natrium hidroksida 1 N dan 1,0 ml *Larutan baku internal*, kocok kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat. Masukkan ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 5,0 ml natrium hidroksida 1 N, goyangkan hingga larut dan tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, kocok kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase cair G3 pada partikel penyangga SIA tersilanisasi, pertahankan suhu kolom pada 120°. Gunakan nitrogen P sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 30 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Perbandingan respon puncak dimetilanilina terhadap naftalena yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 5,44 g kalium fosfat monobasa P dalam air sampai 2000 ml, atur pH hingga 5,0±0,1 dengan penambahan kalium hidroksida 8 N.

Fase gerak Buat campuran *Larutan pengencerasetonitril P* (1500:500), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Peningkatan kadar asetonitril akan menurunkan waktu retensi dikloksasilin.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dikloksasilin Natrium BPFi*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,1 mg per ml. [Catatan Gunakan *Larutan baku* ini segera atau masukkan ke dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 230 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Aduk dengan pengaduk magnetik selama 5 menit hingga larut. [Catatan Gunakan *Larutan uji* ini segera atau masukkan ke dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.]

Sistem kromatografi <931> Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k', untuk dikloksasilin antara 4 dan 11, efisiensi kolom tidak kurang dari 700 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 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, dikloksasilin, C₁₉H₁₇C₁₂N₃O₅S per mg zat yang digunakan, dengan rumus:

$$200 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dikloksasilin Natrium BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; E adalah kesetaraan dikloksasilin dalam µg per mg *Dikloksasilin Natrium BPFi*; W adalah bobot zat yang digunakan dalam mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL DIKLOKSASILIN NATRIUM Dicloxacillin Sodium Capsule

Kapsul Dikloksasilin Natrium mengandung Dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% seperti tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dikloksasilin Natrium BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Dikloksasilin Natrium BPFi* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dikloksasilin Natrium*.

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 200 mg dikloksasilin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Larutan pengencer* sampai tanda, aduk selama 10 menit dengan pengaduk magnetik. Saring dan buang 5 ml filtrat pertama, tampung lebih kurang 25 ml. Gunakan beningan ini sebagai *Larutan uji* [*Catatan Gunakan Larutan uji segera atau simpan dilemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.*]

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dikloksasilin Natrium*. Hitung jumlah dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, dalam mg dari isi kapsul yang digunakan, dengan rumus:

$$0,2CE \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Dikloksasilin Natrium* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan dikloksasilin dalam μg per mg *Dikloksasilin Natrium BPFi*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dikloksasilin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIKLOKSASILIN NATRIUM STERIL Dicloxacillin Sodium Sterile

Dikloksasilin Natrium Steril adalah Dikloksasilin Natrium yang sesuai untuk penggunaan parenteral. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 850 μg Dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, per mg. Bila dikemas untuk sediaan, mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dikloksasilin Natrium BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPFi* [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Pada saat penggunaan, *Larutan terkonstitusi* dibuat dari *Dikloksasilin natrium steril* yang memenuhi syarat untuk *Larutan terkonstitusi* pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 16,70 unit Endotoksin FI per mg dikloksasilin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*, menggunakan 6 g zat yang secara aseptik dilarutkan dalam 200 ml *Cairan A*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5 lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml, atau bila dikemas untuk sediaan, gunakan larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah* <1131>.

Syarat lain Memenuhi syarat *Identifikasi, Air dan Sifat Hablur* seperti tertera pada *Dikloksasilin Natrium*. Juga memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Dikloksasilin Natrium*.

Larutan uji 1 Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji pada Penetapan kadar dalam Dikloksasilin Natrium*.

Larutan uji 2 (Sediaan dalam kemasan untuk wadah dosis tunggal) Konstitusikan dikloksasilin natrium steril dalam volume *Pengencer* yang diukur saksama setara dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Pindahkan sebanyak mungkin isi menggunakan alat suntik yang dilengkapi jarum hipodermik, dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg dikloksasilin per ml [Catatan Gunakan *Larutan uji 2* segera atau simpan di lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.]

Larutan uji 3 (Untuk sediaan yang menyebutkan jumlah dikloksasilin dalam sejumlah volume larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket) Timbang saksama sejumlah zat, konstitusikan dalam volume *Pengencer* yang diukur saksama setara dengan volume pelarut seperti tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan terkonstitusi, encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg dikloksasilin per ml [Catatan Gunakan *Larutan uji 3* segera atau simpan di lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.]

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Dikloksasilin Natrium*. Hitung jumlah dikloksasilin, C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₅S, dalam µg per ml *Dikloksasilin Natrium Steril* dari *Larutan uji 1*, dengan rumus:

$$200 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dikloksasilin Natrium BPFi*, dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan dikloksasilin dalam µg per mg *Dikloksasilin Natrium BPFi*; *W* adalah bobot dalam mg dikloksasilin yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dikloksasilin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam mg, dikloksasilin, C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₅S, yang diambil dari wadah atau volume larutan terkonstitusi yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{CE}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah dikloksasilin, C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₅S, dalam mg seperti tertera pada etiket, dalam wadah atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar dikloksasilin, dalam mg per ml *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3* seperti tertera pada etiket wadah atau volume larutan terkonstitusi yang digunakan, dan pengencerannya.

Wadah dan penyimpanan Dalam Wadah untuk Padatan Steril seperti tertera pada *Injeksi*.

DIKLOKSASILIN NATRIUM UNTUK SUSPENSI ORAL

Dicloxacillin Sodium for Oral Suspension

Dikloksasilin Natrium untuk Suspensi Oral adalah campuran kering Dikloksasilin Natrium dengan satu atau lebih dapar, pewarna, pengaroma dan pengawet yang sesuai. Mengandung Dikloksasilin, C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₅S, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dikloksasilin Natrium BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama dikloksasilin kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang dibuat dengan cara seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Keseragaman sediaan <911> Untuk zat padat yang dikemas dalam wadah dosis tunggal: Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Pengencer, Fase gerak, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Dikloksasilin Natrium*.

Larutan dapar Gunakan *Dapar nomor 1* seperti tertera pada *Dapar fosfat* dan *Larutan lain* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Dikloksasilin Natrium BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *dimetilformamida P*, 5,0 ml *etanol P* dan 20 ml *Larutan dapar* dan aduk selama 5 menit dengan pengaduk magnetik, encerkan dengan *Larutan dapar* sampai tanda. [Catatan *Larutan ini segera digunakan atau disimpan dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.*]

Larutan uji Konstitusikan *Dikloksasilin Natrium* untuk Suspensi Oral seperti tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang dibuat segar dan bebas gelembung udara, setara dengan lebih kurang 125 mg dikloksasilin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 20,0 ml *dimetilformamida P*, 5,0 ml *etanol P*, aduk selama 15 menit, tambahkan 50,0 ml *Larutan dapar*, aduk selama 15 menit. Sentrifus selama 15 menit, saring lebih kurang 30 ml beningan, buang 5 ml filtrat pertama [Catatan *Larutan ini segera digunakan atau simpan di lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama.*]

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Dikloksasilin Natrium*.

Hitung jumlah dalam mg, dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, dalam suspensi yang digunakan, dengan rumus:

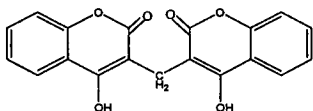
$$(125 + V) \left(\frac{CE}{1000V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Dikloksasilin Natrium BPF_I, dalam mg per ml Larutan baku; *E* adalah kesetaraan dikloksasilin dalam µg per mg Dikloksasilin Natrium BPF_I; *V* adalah volume suspensi yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIKUMAROL

Dicumarol



3,3'-Metilenbis(4-hidroksikumarin) [66-76-2]

$C_{19}H_{12}O_6$

BM 336,30

Dikumarol mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{19}H_{12}O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih atau putih krem; bau enak lemah; rasa agak pahit. Melebur pada suhu lebih kurang 290°.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter; sukar larut dalam kloroform dan sangat mudah larut dalam larutan alkali hidroksida.

Baku pembeding Dikumarol BPF_I; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Dikumarol BPF_I.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam kloroform *P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Dikumarol BPF_I.

Keasaman Kocok 500 mg dalam 10 ml air selama 1 menit, saring; untuk menetralkan filtrat diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml natrium hidroksida 0,020 *N*, menggunakan merah metil *LP* sebagai indikator.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Cemaran umum <481> Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Cemaran Umum* <481>.

Larutan baku Buat larutan Dikumarol BPF_I 0,025 mg per ml; 0,05 mg per ml dan 0,1 mg per ml dalam kloroform *P*.

Larutan uji Buat larutan zat 5 mg per ml dalam kloroform *P*.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-asam asetat glasial (95:5:5).

Prosedur Totolkan lempeng Larutan uji dan Larutan baku keringkan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit, dinginkan. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi Fase gerak. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit, dan dinginkan. Semprot lempeng dengan penampak bercak nomor 16, keringkan lempeng dan semprot dengan kanji *LP*.

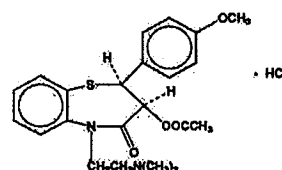
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg larutkan dalam 50 ml *n*-butilamina *P*. Tambahkan 3 tetes larutan jenuh azo violet *P* dalam metanol *P* dan titrasi dengan natrium metoksida 0,1 *N* *LV* sampai warna biru; hindarkan absorpsi karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium metoksida 0,1 *N*
setara dengan 16,81 mg $C_{19}H_{12}O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DILTIAZEM HIDROKLORIDA

Diltiazem Hydrochloride



(+)-5[2-(Dimetilamino)etil]-*cis*-2,3-dihidro-3-hidroksi-2-(*p*-metoksifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-on asetat (ester) mono hidroklorida [33286-22-5]

$C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$

BM 450,98

Diltiazem Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur kecil; putih; tidak berbau; melebur pada suhu 210° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform, dalam metanol, dalam asam format dan dalam air; agak sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter.

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 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 *Diltiazem Hidroklorida BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Memberikan reaksi Klorida cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Rotasi jenis <1091> Antara +110° dan +116°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Desasetil diltiazem tidak lebih dari 0,5%, cemaran total termasuk desasetil diltiazem hidroklorida tidak lebih dari 1,0% dan tidak boleh ada satu puncak pun lebih besar dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, Fase gerak, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Gunakan *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Simpangan baku relatif respons puncak pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 10,0%.

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. Waktu retensi relatif desasetil diltiazem dan diltiazem berturut-turut adalah 0,65 dan 1,0. Hitung persentase desasetil diltiazem hidroklorida zat yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFi* dalam µg per ml larutan baku; W adalah bobot dalam mg

diltiazem hidroklorida yang digunakan; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak desasetil diltiazem hidroklorida yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase berturut-turut puncak lain selain puncak utama dan puncak desasetil diltiazem hidroklorida dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons masing-masing puncak lain selain puncak utama.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 1,16 g asam d-10-kamfersulfonat P dalam 1000 ml natrium asetat 0,1 M, atur pH hingga 6,2 dengan natrium hidroksida 0,1 N.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (50:25:25), saring dan awudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam *metanol P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFi* dan *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFi* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing 0,012 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif desasetil diltiazem dan diltiazem berturut turut lebih kurang 0,65 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak desasetil diltiazem dan diltiazem tidak kurang dari 3 dan jumlah lempeng teoritis puncak diltiazem tidak kurang dari 1200. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respon puncak seperti tertera pada *Prosedur*, simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg diltiazem hidroklorida, C₂₂H₂₆N₂O₄S.HCl dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Diltiazem 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 rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET DILTIAZEM HIDROKLORIDA Diltiazem Hydrochloride Tablet

Tablet Diltiazem Hidroklorida mengandung Diltiazem Hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4.S.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

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* ($C_{22}H_{24}N_2O_3.S.HCl$, BM 408,95); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan 17,4 g amonium tiosianat P dan 2,8 g kobalt(II) klorida P ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml air, sonikasikan selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda (Larutan indikator). Serbukkan 1 tablet, masukkan ke dalam tabung reaksi bertutup ulir 15 ml, tambahkan 10 ml asam klorida 0,1 N, kocok dan saring. Tambahkan 2 ml Larutan indikator pada 2 ml filtrat dan kocok. Tambahkan 5 ml kloroform P; terjadi warna biru pada lapisan kloroform.

B. Waktu retensi puncak utama pada Larutan uji sesuai dengan waktu retensi yang diperoleh pada Larutan baku dalam Penetapan kadar.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2 : 75 rpm

Waktu: 30 menit dan 3 jam.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{25}N_2O_4.S.HCl$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan Media disolusi dan serapan larutan baku Diltiazem Hidroklorida BPFi dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm.

Toleransi Gunakan kriteria penerimaan untuk waktu disolusi 30 menit: Pada L1 tidak satu unit pun yang lebih besar dari Q; pada L2 harga rata-rata adalah sama atau lebih kecil dari Q dan tidak satu unit pun lebih besar dari $Q + 10\%$; pada L3 harga rata-rata adalah sama atau lebih kecil dari Q dan tidak lebih dari 2 unit yang lebih besar dari $Q + 10\%$ dan tidak satu unit pun yang lebih besar dari $Q + 25\%$. Gunakan kriteria dalam Tabel penerimaan pada Uji Disolusi <1231> untuk waktu disolusi 3 jam. Dalam waktu 30 menit harus larut tidak lebih dari 60%

(Q) dan dalam waktu 3 jam harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{22}H_{26}N_2O_4.S.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi, Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Diltiazem Hidroklorida.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg diltiazem hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 200 ml metanol P, sonikasi selama 1 jam dinginkan, encerkan dengan metanol P sampai tanda. Sentrifus 25 ml cairan pada 3500 rpm selama 15 menit dan suntikkan beningan ke dalam kromatograf.

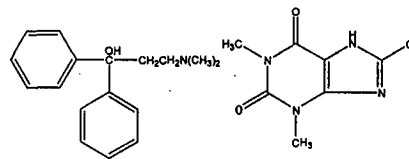
Prosedur Hitung jumlah dalam mg, diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4.S.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Diltiazem Hidroklorida BPFi dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DIMENHIDRINAT Difenhidramin Teoklat Dimenhydrinate



8-Kloroteofilina, senyawa dengan 2-(difenilmetoksi)-N,N-dimetiletetilamina (1:1) [523-87-5]
 $C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$ BM 469,96

Dimenhidrinat mengandung tidak kurang dari 53,0% dan tidak lebih dari 55,5% difenhidramin, $C_{17}H_{21}NO$, 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.

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembandingan *Dimenhidrinat BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

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*.

Jarak lebur <1021> Antara 102° dan 107°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 24 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Klorida Jika filtrat dalam amoniak dari pengendapan perak kloroteofilin pada *Penetapan kadar 8-kloroteofilin* diasamkan sebelum titrasi: larutan menunjukkan tidak lebih dari opalesensi lemah.

Bromida dan iodida Campur dalam tabung reaksi 100 mg zat, 50 mg *natrium nitrit P* dan 10 ml *kloroform P*, tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N*, tutup, dan kocok: lapisan kloroform tidak berwarna.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar difenhidramin Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam 75 ml *asam asetat glasial P* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,05 N LV* secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,05 N setara dengan 12,77 mg C₁₇H₂₁NO

Penetapan kadar 8-kloroteofilin Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 50 ml air, 3 ml *amonium hidroksida 6 N*, dan 6 ml larutan *amonium nitrat P* (1 dalam 10), hangatkan di atas tangas uap selama 5 menit. Tambahkan 25,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV*, campur dan hangatkan di atas tangas air selama 15 menit, sambil sering dikocok. Dinginkan, encerkan dengan air secukupnya sampai tanda, campur dan biarkan mengendap. Saring melalui kertas saring kering, buang 20 ml filtrat pertama. Pipet 100 ml filtrat ke dalam labu 250 ml, asamkan dengan *asam nitrat P*, tambahkan 3 ml berlebih. Tambahkan 2 ml larutan *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 21,46 mg C₇H₇ClN₄O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET DIMENHIDRINAT Tablet Difenhidramin Teoklat Dimenhydrinate Tablet

Tablet Dimenhidrinat mengandung Dimenhidrinat, C₁₇H₂₁NO.C₇H₇ClN₄O₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembandingan *Dimenhidrinat BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Waktu retensi relatif puncak 8-kloroteofilin dan difenhidramin pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1221>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₇H₂₁NO.C₇H₇ClN₄O₂ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Dimenhidrinat BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₁₇H₂₁NO.C₇H₇ClN₄O₂, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium bikarbonat, Larutan baku internal, Pengencer Lakukan seperti 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 tertera pada *Prosedur dalam Penetapan kadar*.

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 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 tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, 8-kloroteofilin, C₇H₇ClN₄O₂, 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.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan amonium bikarbonat Larutkan 4 g amonium bikarbonat P dalam 250 ml air.

Pengencer Larutkan 4 g amonium bikarbonat P dalam 200 ml air, tambahkan 50 ml metanol P.

Larutan A Larutkan 0,8 g amonium bikarbonat P dalam 800 ml air, tambahkan 200 ml metanol P, saring dan awaudarakan.

Larutan B Larutkan 0,8 g amonium bikarbonat P dalam 150 ml air, tambahkan 850 ml metanol P, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Buat larutan 2-hidroksibenzil 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 229 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm 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 ukur respons puncak seperti 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, 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 dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, dimenhidrinat, C₁₇H₂₁NO.C₇H₇ClN₄O₂, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

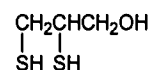
$$W\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W adalah bobot Dimenhidrinat BPFI 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.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DIMERKAPROL

Dimercaprol



2,3-Dimerkapto-1-propanol [59-52-9]

C₃H₈OS₂

BM 124,22

Dimerkaprol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₃H₈OS₂, dan tidak lebih dari 1,5% 1,2,3-trimerkaptopropana (C₃H₈S₃).

Pemerian Cairan; tidak berwarna atau praktis tidak berwarna; bau tidak enak seperti merkaptan.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol, dalam benzil benzoat dan dalam metanol.

Bobot jenis <981> Antara 1,242 dan 1,244.

Jarak destilasi <1011> Metode I Antara 66° dan 68° pada tekanan 0,2 mmHg.

Indeks bias <100> Antara 1,567 dan 1,573.

1,2,3-Trimerkaptopropana dan cemaran sejenis Tidak lebih dari 1,5%.

Zat penjerap Gunakan asam silikat P 100 mesh yang sesuai untuk kromatografi.

Dapar baku Buat 100 ml *dapar fosfat pH 6,0* seperti tertera pada *Penetapan pH <1071>* tambahkan 100 mg *natrium bisulfit P* dan larutkan.

Pelarut heksan tercuci asam Pada 100 ml *heksan P* di dalam corong pisah tambahkan 10 ml *asam sulfat P*, kocok baik-baik selama tidak kurang dari 12 jam, biarkan lapisan memisah. Masukkan lapisan heksan ke dalam labu destilasi, dan destilasi perlahan-lahan, tampung destilat yang terdestilasi pada suhu antara 35° dan 50°. Gunakan destilat segar.

Diisopropil eter Masukkan 100 ml *diisopropil eter P* dalam labu destilasi, dan destilasi, tampung destilat yang terdestilasi pada suhu antara 68° dan 69°. Gunakan destilat segar. [Perhatian Jangan menguapkan sampai hampir kering, karena diisopropil eter dapat membentuk peroksida yang mudah meledak.]

Fase gerak Campur 50 ml *Diisopropil eter* dengan 50 ml *Pelarut heksan tercuci asam*.

Tabung kromatografi Tabung kromatografi ukuran 600 mm x 13 mm, bersumbat wol kaca pada ujung bawah.

Kolom kromatografi Campur 20 g *Zat penjerap* dengan 20 ml *Dapar baku*. Buat menjadi bubur dengan 100 ml *kloroform P*. Masukkan sedikit demi sedikit sejumlah bubur ke dalam *Tabung kromatografi*, setiap penambahan usahakan agar selalu ada lapisan cairan di atas kolom untuk mencegah terbentuknya rongga udara. Cuci kolom dengan *Fase gerak* hingga bebas kloroform dan biarkan cairan turun sampai lapisan *Zat penjerap*.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 250 mg *dimerkaprol* yang dapat dibuktikan bebas hidrogen sulfida seperti tertera pada *Penetapan kadar*, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam *Kolom kromatografi*, bila larutan sudah melalui kolom, cuci dinding tabung dengan 2 ml *Fase gerak* dan biarkan cairan turun sampai *Zat penjerap*. Masukkan *Fase gerak* ke dalam *Kolom kromatografi* dan kumpulkan berturut-turut dua fraksi yaitu (A) 20 ml Fraksi yang seluruhnya terdiri dari 1,2,3-trimerkaptopropana, dan (B) 3 ml fraksi untuk kontrol. Pada tiap fraksi tambahkan volume yang sama *etanol P* dan titrasi dengan *iodum 0,1 N LV* hingga terjadi warna kuning tetap. Lakukan penetapan blangko terhadap 20 ml *Fase gerak* yang sebelumnya sudah dilewatkan kolom sebelum zat dimasukkan dan jika perlu lakukan koreksi. Fraksi (B) tidak menghilangkan warna 1 tetes *iodum 0,1 N LV*.

Tiap ml *iodum 0,1 N*
setara dengan 4,676 mg $C_3H_8S_3$

Penetapan kadar Lakukan uji adanya hidrogen sulfida pada *dimerkaprol* menggunakan *kertas timbal(II) asetat P*

yang dibasahi dan diletakkan di atas zat. Jika kertas menjadi berwarna lebih gelap, alirkan gas kering nitrogen bebas oksigen atau bebas karbon dioksida melalui zat hingga *kertas timbal(II) asetat P* memberikan hasil uji negatif. Masukkan lebih kurang 2 ml zat bebas hidrogen sulfida ke dalam labu tentukur 100-ml bersumbat kaca yang telah ditara, timbang saksama, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml dan titrasi dengan *iodum 0,1 N LV* hingga terjadi warna kuning tetap. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase *dimerkaprol*, $C_3H_8OS_2$, dengan rumus:

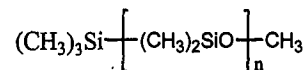
$$\frac{0,6211V}{W} - 1,328T$$

V adalah volume *iodum 0,1 N* yang digunakan dalam ml; *W* adalah bobot zat dalam g; *T* adalah persentase $C_3H_8S_3$ yang diperoleh pada penetapan 1,2,3-Trimerkaptopropana dan cemaran sejenis.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin.

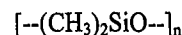
DIMETIKON

Dimethicone

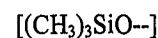


α-(Trimetilsilil)-ω-metilpoli[oksi(dimetilsililena)]
[9006-65-9]

Dimetikon adalah campuran polimer siloksan rantai lurus termetilasi sempurna mengandung satuan berulang dengan rumus:



yang distabilkan dengan unit pembatas akhir trimetilsiloksi dengan rumus:



n adalah nilai rata-rata yang menunjukkan viskositas nominal dari tingkatan yang berbeda, antara 20 dan 12.500 sentistok. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% polidimetilsiloksan, $\text{--[}(CH_3)_2SiO\text{]}_n$.

Persyaratan *Kekentalan*, *Bobot jenis*, *Indeks bias* dan *Susut pemanasan* berbeda untuk beberapa jenis dimetikon, seperti tertera dalam *Tabel*.

Pemerian Larutan jernih tidak berwarna; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam metanol, dalam etanol dan dalam aseton; sangat sukar larut dalam isopropanol; larut dalam hidrokarbon terklorinasi, dalam

benzen, dalam toluen, dalam xilen, dalam eter dan dalam heksan.

Baku pembanding *Polidimetilsiloksan BPFi*; simpan dalam wadah tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan zat dalam sel 0,5 mm yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku* yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Bobot jenis <981> Dalam batas sesuai yang tertera pada *Tabel*.

Kekentalan <1051> Dalam batas sesuai yang tertera pada *Tabel*; lakukan penetapan pada suhu 25±0,1° menggunakan viskosimeter kapiler.

Indeks bias <1001> Dalam batas sesuai tertera pada *Tabel*.

Keasaman Larutkan 15,0 g zat dalam campuran 15 ml toluen *P* dan 15 ml butanol *P*, yang telah dinetralkan terhadap biru bromofenol *LP*, titrasi dengan kalium hidroksida etanol 0,050 N *LV* menggunakan indikator biru bromofenol *LP*, diperlukan tidak lebih dari 0,10 ml.

Susut pemanasan Tidak lebih dari persentase maksimum seperti tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 15,0 g zat, masukkan ke dalam cawan aluminium yang telah ditara, panaskan pada suhu 200° dalam oven pengering dengan sirkulasi udara selama 4 jam; biarkan dingin dalam desikator hingga suhu kamar, timbang.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Syarat lain Dimetikon yang digunakan sebagai pelapis wadah untuk pemakaian parenteral harus memenuhi syarat tambahan seperti berikut:

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Masukkan 20,0 g zat ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 400 ml larutan natrium klorida *P* 0,9%

apirogen dan panaskan pada suhu 85° selama 1 jam. Pipet sejumlah volume larutan ini dan dinginkan.

Kesesuaian biologis

A. Memenuhi syarat *Uji injeksi sistemik* pada *uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251> Bila zat mempunyai kekentalan 1000 sentistok atau kurang, suntikan zat uji, tanpa diekstraksi secara intraperitoneal menggunakan minyak biji kapas *P* sebagai blangko. Bila zat uji mempunyai kekentalan lebih besar dari 1000 sentistok, gunakan ekstrak dalam *Injeksi Natrium Klorida* dan dalam minyak biji kapas *P* yang dibuat dengan mencampur 4 g zat dengan 20 ml *Injeksi Natrium Klorida* dan 20 ml minyak biji kapas *P* dalam oven pengering pada suhu 70° selama 24 jam, sambil kadang-kadang diaduk; buat satu blangko 20 ml cairan ekstraksi untuk tiap injeksi dan pembandingan.

B. Memenuhi syarat *Uji intrakutan* pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251> Zat dan blangko diperlakukan seperti tertera pada uji *Kesesuaian biologis A*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah polidimetilsiloksan BPFi, larutkan dalam karbon tetraklorida *P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan ecerkan dengan karbon tetraklorida *P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 0,1 mm, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 7,9 µm menggunakan spektrofotometer inframerah yang sesuai; gunakan karbon tetraklorida *P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg dimetikon, $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$ dengan rumus:

$$25C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Polidimetilsiloksan 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.

Tabel persyaratan Kekentalan, Bobot jenis, Indeks bias dan Susut pemanasan

| Kekentalan nominal (sentistok) | Kekentalan (sentistok) | | Bobot jenis | | Indeks bias | | Susut pemanasan Maksimum |
|--------------------------------|------------------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|--------------------------|
| | Minimum | Maksimum | Minimum | Maksimum | Minimum | Maksimum | |
| 20 | 18 | 22 | 0,946 | 0,954 | 1,3980 | 1,4020 | 20,0 |
| 100 | 95 | 105 | 0,962 | 0,970 | 1,4005 | 1,4045 | 2,0 |
| 200 | 190 | 220 | 0,964 | 0,972 | 1,4013 | 1,4053 | 2,0 |
| 350 | 332,5 | 367,5 | 0,965 | 0,973 | 1,4013 | 1,4053 | 2,0 |
| 500 | 475 | 525 | 0,967 | 0,975 | 1,4013 | 1,4053 | 2,0 |
| 1.000 | 950 | 1.050 | 0,967 | 0,975 | 1,4013 | 1,4053 | 2,0 |
| 12.500 | 11.250 | 13.750 | - | - | 1,4015 | 1,4055 | 2,0 |

DINATRIUM EDETAT Disodium Edetate

Dinatrium (etilenadinitrilo) tetraasetat dihidrat
[6381-92-6]

$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$ BM 372,24
Anhidrat [139-33-3] BM 336,21

Dinatrium Edetat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Baku pembanding *Dinatrium Edetat BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dinatrium Edetat BPFI*.

B. Tambahkan 2 tetes amonium tiosianat LP dan 2 tetes besi(III) klorida LP pada 5 ml air dalam tabung reaksi, campur: terjadi warna merah tua. Tambahkan lebih kurang 50 mg dinatrium edetat, campur: warna merah hilang dan berubah menjadi kekuningan.

C. Memberikan reaksi nyala Natrium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan Tidak kurang dari 8,7% dan tidak lebih dari 11,4%; lakukan penetapan seperti tertera pada Analisis Termal <741>. [Catatan Jika perlu jumlah zat untuk penetapan dapat disesuaikan dengan sensitivitas alat. Kehilangan bobot yang terjadi pada suhu di atas 240°, menunjukkan adanya peruraian, tidak diinterpretasikan sebagai Susut pengeringan.]

Tetapkan persentase zat yang menguap dengan analisis termogravimetri pada alat yang telah dikalibrasi dengan tepat, dengan menggunakan 10 - 25 mg yang ditimbang saksama. Panaskan dengan kenaikan suhu 5° per menit dengan dialiri gas nitrogen, laju alir 40 ml per menit. Rekam termogram pada rentang suhu di atas 200°.

Kalsium Tambahkan 2 tetes merah metil LP ke dalam larutan (1 dalam 20), netralkan dengan amonium hidroksida 6 N. Tambahkan tetes demi tetes asam klorida 3 N hingga larutan tepat asam, tambahkan 1 ml amonium oksalat LP: tidak terbentuk endapan.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 50 bpj.

Asam nitilotriasetat Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Tambahkan 10 ml larutan tetrabutyl amonium hidroksida P dalam metanol P (1 dalam 4) ke dalam 200 ml air, atur pH hingga $7,5 \pm 0,1$ dengan asam fosfat 1 M. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 90 ml metanol P, encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil dan awaudarakan.

Larutan tembaga(II) nitrat Buat larutan yang mengandung lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg asam nitilotriasetat P masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 0,5 ml amonium hidroksida P, campur. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang 1,0 g *Dinatrium Edetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 100 μl Larutan baku persediaan, encerkan dengan Larutan tembaga(II) nitrat sampai tanda. Sonikasi bila perlu agar larut sempurna.

Larutan uji Timbang 1,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Larutan tembaga(II) nitrat sampai tanda. Sonikasi bila perlu agar larut sempurna.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi tiga kali terhadap Larutan baku, ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor resolusi, R, antara asam nitilotriasetat dan dinatrium edetat tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi asam nitilotriasetat dan dinatrium edetat berturut-turut lebih kurang 3,5 menit dan 9 menit. Respons puncak asam nitilotriasetat dari Larutan uji tidak lebih besar dari selisih antara respons puncak asam nitilotriasetat yang diperoleh dari Larutan baku dan Larutan uji.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, larutkan dalam labu tentukur 250-ml yang berisi lebih kurang 100 ml air, tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 200 mg kalsium karbonat baku kompleksometri, yang telah dikeringkan pada suhu 110° selama 2 jam dan didinginkan dalam desikator, dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 10 ml air, goyangkan hingga membentuk bubur. Tutup gelas piala dengan kaca arloji dan tanpa memindahkan tutup tambahkan 2 ml asam klorida 3 N

dengan pipet, goyangkan hingga kalsium karbonat larut, encerkan dengan air hingga lebih kurang 100 ml. Sambal diaduk, lebih baik menggunakan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 30 ml *Larutan uji* dengan menggunakan buret 50-ml. Tambahkan 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru hidroksinaftol P* yang telah digerus, lanjutkan titrasi hingga warna biru. Hitung jumlah dalam mg dinatrium edetat, $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8$, dengan rumus:

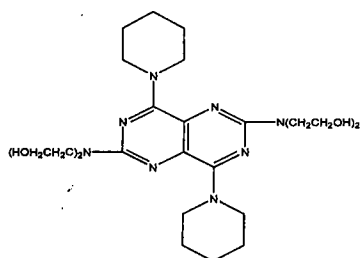
$$839,8 \left(\frac{W}{V} \right)$$

W adalah bobot kalsium karbonat dalam mg dan *V* adalah volume *Larutan uji* yang digunakan dalam ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DIPIRIDAMOL

Dypiridamol



2,2',2'',2'''-[(4,8-Dipiperidinopirimido[5,4-d] pirimidina-2,6-diil)dinitrilo]tetraetanol [58-32-2]
 $C_{24}H_{40}N_8O_4$ BM 504,63

Dipiridamol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{40}N_8O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, kuning; bentuk jarum.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam metanol, dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam air; sangat sukar larut dalam aseton dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Dipiridamol BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dipiridamol BPF1*.

Jarak lebur <1021> Antara 162° dan 168° , jarak antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 2° .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Klorida Larutkan 500 mg dalam 5 ml *etanol P* dan 2 ml *asam nitrat 2 N*, tambahkan 1 ml *perak nitrat LP*: tidak terjadi kekeruhan atau tidak terbentuk endapan.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpi.

Kemurnian Kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Tablet Dipiridamol*.

Larutan uji A Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji B Encerkan 1,0 ml *Larutan uji A* dengan *metanol P* hingga 100 ml.

Prosedur Suntikkan 10 μ l *Larutan uji B* ke dalam kromatograf. Atur sistem kromatografi hingga respons puncak utama lebih kurang 5% skala penuh, waktu retensi lebih kurang 6,5 menit. Suntikkan 10 μ l *Larutan uji A* dan lakukan kromatografi selama 10 menit: jumlah respons seluruh puncak lain selain puncak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan uji B*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml dan larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*. Aduk selama 30 menit, tambahkan 75 ml *aseton P* dan aduk lagi selama 15 menit, tambahkan 75 ml *aseton P* dan aduk lagi selama 15 menit. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kaca dan elektrode pembanding perak-perak klorida. Lakukan titrasi blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 50,46 mg $C_{24}H_{40}N_8O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET DIPIRIDAMOL

Dypiridamol Tablet

Tablet *Dipiridamol* mengandung *Dipiridamol*, $C_{24}H_{40}N_8O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dipiridamol BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg dipiridamol dengan 10 ml *asam klorida 0,1 N*, saring, kumpulkan filtrat dalam gelas piala. Tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N* sampai larutan bereaksi alkali dan terbentuk endapan. Panaskan di atas tangas uap selama 1 menit, dinginkan dan saring. Keringkan endapan pada suhu 105° selama 1 jam: endapan yang diperoleh memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Dipiridamol*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{40}N_8O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku Dipiridamol BPF1* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 282 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{24}H_{40}N_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *asam klorida 1 N*, panaskan di atas tangas uap selama 5 menit, kocok secara mekanik selama 30 menit. Dinginkan hingga suhu kamar, encerkan dengan *asam klorida 1 N* sampai tanda. Saring, buang 25 ml filtrat pertama. Encerkan filtrat dengan air hingga kadar dipiridamol lebih kurang 10 µg per ml. Ukur serapan larutan ini dan larutan *Dipiridamol BPF1* lebih kurang 10 µg per ml dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 282 nm dengan menggunakan *asam klorida 0,02 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg dipiridamol, $C_{24}H_{40}N_8O_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah dipiridamol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Dipiridamol BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar dipiridamol dalam µg per ml *Larutan uji*, dari jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan besarnya pengenceran; *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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 250 mg *natrium fosfat dibasa P* dalam 250 ml air dan atur pH hingga 4,6 dengan larutan *asam fosfat P* (1 dalam 3). Tambahkan 750 ml *metanol P*, campur, saring melalui penyaring membran dengan

porositas 0,5 µm dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dipiridamol BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 15 µg per ml.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 20 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 100 ml air dan sonikasi selama 15 menit. Tambahkan lebih kurang 750 ml *metanol P* dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sentrifus. Encerkan sejumlah beningan (*V_S* ml) dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan (*V_A* ml) yang mengandung dipiridamol lebih kurang 15 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dihitung dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

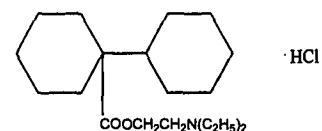
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dipiridamol, $C_{24}H_{40}N_8O_4$, dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$C\left(\frac{V_A}{V_S}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dipiridamol BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V_A* adalah volume *Larutan uji* dalam ml; *V_S* adalah volume beningan yang digunakan dalam ml; *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.

DISIKLOMIN HIDROKLORIDA
Dicyclomine Hydrochloride



2-(Dietilamino)etil [bisikloheksil]-1-karboksilat hidroklorida [67-92-5]

$C_{19}H_{35}NO_2.HCl$

BM 345,95

Disiklomin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{35}NO_2.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih; praktis tidak berbau; sangat pahit.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Disiklomin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

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 *Disiklomin hidroklorida BPFI*;

B. Campur lebih kurang 5 ml larutan zat (1 dalam 500) dengan lebih kurang 2 ml *asam nitrat 2 N*, tambahkan lebih kurang 2 ml *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam nitrat P* tetapi larut dalam *asam amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih.

Jarak lebur *Metode I* <1021> Antara 169° dan 174°.

pH <1071> Antara 5,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*: warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan D*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

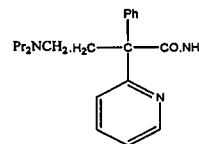
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 70 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP* dan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai warna biru. Jika perlu lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 34,60 mg $C_{19}H_{35}NO_2.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DISOPIRAMIDA

Disopyramide



4-Diisopropilamino-2-fenil-2-(2-piridil) butiramida

[3737-09-5]

$C_{21}H_{29}N_3O$

BM 339,5

Disopiramida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{21}H_{29}N_3O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Suka larut dalam air; mudah larut dalam etanol 96%, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Disopiramida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 80° dan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 2 jam, sebelum digunakan.

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 *Disopiramida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,004% zat dalam *asam sulfat metanol 0,05 M* pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 269 nm. Serapan pada 269 nm lebih kurang 0,8.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *butanol P-air-amonium hidroksida P* (80:15:5). Gunakan lapisan atas dari campuran yang telah memisah.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 2,0%.

Enceran larutan uji Encerkan larutan uji dengan *metanol P* hingga kadar 0,0050%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* pada lempeng kromatografi *Silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan mengering di udara dan semprot dengan *kalium iodobismutat encer LP*, bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak boleh lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan uji*.

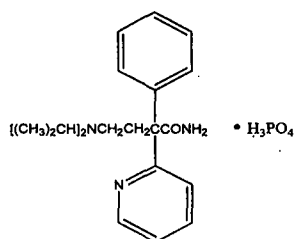
Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 80° pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg, larutkan dalam asam asetat glasial P, hangatkan hingga larut. Dinginkan, tambahkan 350 mg 1-naftol-benzein P sebagai indikator. Titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 16,97 mg $C_{21}H_{29}N_3O$

DISOPIRAMIDA FOSFAT Disopyramide Phosphate



α -[2-(Diisopropilamino)etil]- α -fenil-2-piridin-asetamida fosfat (1:1) [22059-60-5]
 $C_{21}H_{29}N_3O \cdot H_3PO_4$ BM 437,47

Disopiramida Fosfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{29}N_3O \cdot H_3PO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau praktis putih; tidak berbau. Meleleh pada suhu 205° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding Disopiramida Fosfat BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Disopiramida Fosfat BPFI.

B. Larutan (1 dalam 200) menunjukkan reaksi Fosfat seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat.

Larutan uji Buat larutan dengan kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Buat larutan dengan kadar dua kali kadar yang ditetapkan.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi Lapis Tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran toluen P-etanol mutlak P-amonium hidroksida P (170:28:2).

Larutan baku A dan Larutan baku B Timbang saksama sejumlah Disopiramida Fosfat BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar masing-masing 50 µg per ml (Larutan baku A) dan 100 µg per ml (Larutan baku B).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan uji, Larutan baku A dan Larutan baku B pada lempeng silika gel. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan di udara, semprot dengan kalium bismut iodida LP. Harga R_f bercak utama pada Larutan uji sesuai dengan harga R_f Larutan baku B. Jika terdapat larutan bercak lain selain bercak utama pada Larutan uji, perkirakan kadar masing-masing dengan membandingkan terhadap bercak utama Larutan baku A dan Larutan baku B; jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama Larutan baku B.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 160 mg zat, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial P, titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 21,87 mg $C_{21}H_{29}N_3O \cdot H_3PO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KAPSUL DISOPIRAMIDA FOSFAT Disopyramide Phosphate Capsule

Kapsul Disopiramida Fosfat mengandung Disopiramida Fosfat yang setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Disopiramida, $C_{21}H_{29}N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Disopiramida Fosfat BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran toluen P-etanol P-amonium hidroksida P (170:28:2).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara lebih kurang 125 mg disopiramida fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 20 ml *metanol P*, kocok selama 20 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring melalui kertas saring Whatman No.2 atau yang setara, buang 10 ml filtrat pertama.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Disopiramida Fosfat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 6,2 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *Silika gel P 0,25 mm*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Saring 15 ml alikuot dan pipet 10 ml ke dalam labu tentukur 25-ml. Encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda. Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{29}N_3O$ yang terlarut, dengan mengukur serapan larutan ini dan serapan larutan baku *Disopiramida Fosfat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm, dengan menggunakan air sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{29}N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Asam sulfat-metanol. Tambahkan secara hati-hati 5,4 ml *asam sulfat P* ke dalam lebih kurang 1800 ml *metanol P* sambil diaduk, encerkan dengan *metanol P* hingga 2000,0 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Disopiramida Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Asam sulfat-metanol* hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 125 mg disopiramida fosfat, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca 125 ml. Tambahkan 50 ml *Asam sulfat-metanol*, aduk selama 30 menit. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang dan bilas dengan *Asam sulfat-metanol*. Masukkan filtrat dan cucian ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Asam sulfat-metanol*, sampai

tanda. Encerkan larutan ini dengan *Asam sulfat-metanol* secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm menggunakan *Asam sulfat-metanol* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg disopiramida, $C_{21}H_{29}N_3O$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

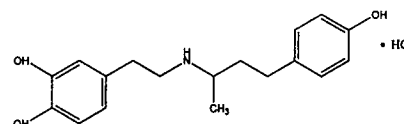
$$3,125 \left(\frac{339,48}{437,47} \right) C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Disopiramida Fosfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; 339,48 dan 437,47 berturut-turut adalah bobot molekul disopiramida dan disopiramida fosfat; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

DOBUTAMIN HIDROKLORIDA

Dobutamine Hydrochloride



(±)-4-[2-[[3-(*p*-Hidroksifenil)-1-metilpropil] amino]etil]-pirokatekol hidroklorida [49745-95-1]

$C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$

BM 337,84

Dobutamin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Perhatian Penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, terpapar pada kulit dan mata.]

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam metanol; larut dalam etanol dan dalam piridin.

Baku pembanding *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kaliun bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Dobutamin Hidroklorida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa Pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> Metode II Tidak lebih dari 30 bpj.

Warna larutan Masukkan lebih kurang 500 mg zat ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda, jika perlu hangatkan pada suhu 30° - 35° sampai zat larut. Segera dinginkan larutan sampai suhu ruang. Ukur serapan menggunakan air sebagai blangko pada panjang gelombang 480 nm, tidak lebih dari 0,04.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%; dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Larutkan 2,60 g *natrium I-oktansulfonat P* dalam 1000 ml air, pipet 3 ml *triethylamin P* dan masukkan ke dalam larutan. Atur pH larutan hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *metanol P*-asetonitril *P* (82:18), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran *Larutan A*-*Larutan B* (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diatur sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0 | 65 | 35 | Kesetimbangan |
| 0-5 | 65 | 35 | Isokratik |
| 5-20 | 65→20 | 35→80 | Gradien linier |
| 20-25 | 20 | 80 | Isokratik |
| 25-26 | 20→65 | 80→35 | Gradien linier |
| 26-30 | 65 | 35 | Kesetimbangan |

Lakukan kromatografi *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 20 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:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Dobutamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar *dobutamin hidroklorida* dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak *dobutamin hidroklorida* dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat Masukkan lebih kurang 23 g *amonium fosfat monobasa P* ke dalam labu tentukur 2000-ml, tambahkan 1900 ml air dan campur. Atur pH larutan hingga 2,2 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat*-asetonitril *P* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah 5-(hidroksimetil)furfural dan *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,01 dan 0,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. [Catatan Buat pada hari penetapan dan simpan pada lemari pendingin sampai akan disuntikkan.]

Larutan uji Timbang saksama 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Simpan dalam lemari pendingin sebelum disuntikkan dan gunakan sebelum 8 jam.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram ukur respons puncak seperti tertera dalam *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk 5-(hidroksimetil)furfural dan *dobutamin* berturut-turut adalah lebih kurang 0,62 dan 1,0. Waktu retensi *dobutamin* tidak lebih dari 5,3 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dobutamin hidroklorida, C₁₈H₂₃NO₃.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dobutamin Hidroklorida BPHI* 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 dalam suhu ruang terkendali.

INJEKSI DOBUTAMIN
Dobutamine Injection

Injeksi Dobutamin adalah larutan steril Dobutamin Hidroklorida dalam *Air untuk injeksi P*. Mengandung sejumlah Dobutamin Hidroklorida setara dengan dobutamin, C₁₈H₂₃NO₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih antioksidan, bahan pengkhelat atau pengawet yang sesuai.

Baku pembanding Dobutamin Hidroklorida BPHI; tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPHI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Dobutamin untuk Injeksi* menggunakan 10 µl larutan.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,08 unit Endotoksin FI per mg dobutamin.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan pasangan ion Larutkan 3,38 g natrium 1-oktansulfonat P dalam 1000 ml air, pipet 3 ml trietilamin P dan masukkan ke dalam larutan. Atur pH larutan hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran *Larutan pasangan ion-asetonitril P-metanol P* (58:28:14). Saring dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Perbandingan *asetonitril P* dan *metanol P* merupakan factor kritis untuk urutan elusi komponen dari larutan kesesuaian sistem.]

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah 4-(4-hidroksifenil)-2-butanon dan *Dobutamin Hidroklorida BPHI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,3 dan 0,56 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dobutamin Hidroklorida BPHI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,56 mg per ml (setara dengan dobutamin lebih kurang 0,5 mg per ml).

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg dobutamin ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 yang dideaktivasi, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk 4-(4-hidroksifenil)-2-butanon dan dobutamin berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, R, antara 4-(4-hidroksifenil)-2-butanon dan dobutamin tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak dobutamin 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 dobutamin, C₁₈H₂₃NO₃, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{301,39}{337,84} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Dobutamin Hidroklorida BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; 301,39 dan 337,84 berturut-turut adalah bobot molekul dobutamin dan dobutamin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau wadah dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Cantumkan pernyataan yang menunjukkan bahwa dosis yang sesuai diencerkan dengan pembawa parenteral yang sesuai sebelum digunakan.

DOBUTAMIN UNTUK INJEKSI Dobutamine for Injection

Dobutamin untuk Injeksi adalah campuran steril Dobutamin Hidroklorida dengan pengencer yang sesuai. Mengandung sejumlah dobutamin hidroklorida setara dengan Dobutamin, C₁₈H₂₃NO₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Perhatian Penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, terpapar pada kulit dan mata.]

Baku pembanding Dobutamin Hidroklorida BPHI; tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat. **Endotoksin BPHI,** [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi seluruh 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 tertera pada *Injeksi*. Tidak boleh digunakan jika berwarna coklat atau mengendap.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran etil asetat P-propanol P-air-asam asetat glasial P (100:40:15:5).

Larutan baku Timbang sejumlah Dobutamin Hidroklorida BPHI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Larutan dibuat pada saat akan digunakan.

Larutan uji Larutkan sejumlah dobutamin untuk injeksi dalam metanol P dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml, sentrifus hingga jernih

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng silika gel setebal 0,25 mm. Biarkan bercak sampai kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan di udara. Amati bercak di bawah cahaya UV 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Endotoksin Bakteri <201> Tidak lebih dari 5,56 unit Endotoksin FI per mg dobutamin.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan 1 vial yang dilarutkan dalam 10 ml air.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*. **Penetapan kadar** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan pasangan ion, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Dobutamin*.

Larutan uji Suntikkan lebih kurang 10 ml *Fase gerak* ke dalam 1 vial Dobutamin untuk Injeksi, jaga agar tekanan dalam vial tidak meningkat. Kocok sampai larut sempurna. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar dobutamin lebih kurang 0,5 mg per ml.

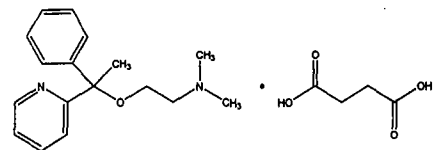
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dobutamin, C₁₈H₂₃NO₃, dalam setiap wadah dobutamin untuk Injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$10CD \left(\frac{301,39}{337,84} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Dobutamin Hidroklorida BPHI dalam mg per ml *Larutan baku*; D adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; 301,39 dan 337,84 berturut-turut adalah bobot molekul dobutamin dan dobutamin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah padatan steril seperti tertera pada *Injeksi* pada suhu ruang terkendali.

DOKSILAMIN SUKSINAT Doxylamine Succinate



2-[α-[2-(Dimetilamino)etoksi]-α-metilbenzil] piridin suksinat (1: 1) [562-10-7]

C₁₇H₂₂N₂O. C₄H₆O₄

BM 388,46

Doksilamin Suksinat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₇H₂₂N₂O.C₄H₆O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau putih krem, bau khas.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol; mudah larut dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Doksilamina suksinat BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam *asam klorida 0,1 N*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Doksilamina suksinat BPFi*, dan daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum 262 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

B. Memenuhi persyaratan *Identifikasi Batas Nitrogen Organik* <261>.

C. Larutkan kurang lebih 500 mg zat dalam 5 ml air, dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih. Ekstraksi doksilamina bebas dengan beberapa bagian *eter P*, buang ekstrak *eter P* dan uapkan larutan air pada tangas uap sampai kering. Tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N*, dan uapkan kembali pada tangas uap sampai kering. Dinginkan, dan tambahkan lebih kurang 10 ml *eter P*, biarkan beberapa menit, dan tuangkan bagian yang jernih. Uapkan larutan eter sampai kering, dan keringkan residu pada 105° selama 30 menit: asam suksinat yang diperoleh akan melebur antara 184° - 188°, gunakan prosedur *Metode I* pada *Jarak Lebur atau Jarak Lebur* <1021>.

Jarak lebur *Metode I* antara 103° dan 108°; jarak antara awal sampai akhir melebur tidak lebih dari 3°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis mudah menguap Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Larutkan 650 mg zat dalam 20 ml *asam klorida 0,1 N* pada corong pisah. Basakan larutan dengan *natrium hidroksida 2,5 N*, dan ekstraksi segera sebanyak empat kali, tiap kali menggunakan 25 ml *eter P*, saring setiap ekstrak melalui kapas yang sudah dijenuhkan dengan *eter P*. Uapkan campuran ekstrak eter di atas tangas air dengan bantuan aliran udara untuk pengeringan pada suhu tidak lebih dari 50°, dan larutkan residu dalam 5 ml *etanol P*. Suntikkan lebih kurang 1 µl larutan ke dalam kromatograf gas seperti pada *Kromatografi* <931> yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom kaca 2 m x 4 mm berisi bahan pengisi *G16 5%* dan *G12 5%* dengan ukuran partikel 60 - 80 mesh S1A. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 212°, suhu injektor dan detektor pada lebih kurang 250°, dan gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa.

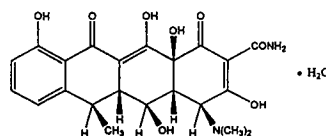
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 80 ml *asam asetat glasial P*. Tambahkan *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai titik akhir titrasi berwarna hijau zamrud. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 19,42 mg $C_{17}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya.

DOKSISIKLIN

Doxycycline



4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,5,10,12,12a-pentahidroksi-6-metil-1,11-diokso-2-naftiasenakarboksamida monohidrat [17086-28-1]

$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot H_2O$

BM 462,45

Anhidrat [564-25-0]

BM 444,44

Doksisiklin mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 880 µg dan tidak lebih dari 980 µg $C_{22}H_{24}N_2O_8$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur; kuning.

Kelarutan Mudah larut dalam asam encer dan dalam larutan alkali hidroksida; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Doksisiklin Hiklat BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada tempat dingin. *Metasiklin Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pembeku.

Identifikasi Larutkan sejumlah zat dalam *metanol P* hingga diperoleh *Larutan uji* dengan kadar 1 mg per ml. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Tetrasiklin* <271>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air yang mengandung 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,6% dan 4,6%.

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-epidoksisiklin | 2 |
| Cemaran lain yang tereluasi setelah puncak utama doksisiklin | 0,5 |

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Doksisiklin Hiklat*.

Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti *Larutan resolusi* pada *Penetapan kadar dalam Doksisiklin Hiklat*.

Larutan baku persediaan metasiklin, Larutan baku 1, Larutan baku 2 dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis dalam Doksisiklin Hiklat*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis dalam Doksisiklin Hiklat*. Hitung persentase metasiklin dalam zat yang digunakan 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 zat dalam mg *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 *Doksisiklin Hiklat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak doksisiklin dari *Larutan baku 2*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Doksisiklin 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 doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, per mg zat dengan rumus:

$$50 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksisiklin Hiklat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi doksisiklin dalam µg per mg *Doksisiklin Hiklat BPF1*; W adalah bobot dalam mg doksisiklin yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; 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.

DOKSISIKLIN HIKLAT Doxycycline Hyclate

4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro - 3,5,10, 12,12a-pentahidroksi-6-metil-1,11-diokso -2-naftasena karboksamida monohidroklorida, bersenyawa dengan etanol (2:1), monohidrat [24390-14-5]
($C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$) $_2 \cdot C_2H_6O \cdot H_2O$ BM 1025,89

Doksisiklin Hiklat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 800 µg dan tidak lebih dari 920 µg doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur; kuning.

Kelarutan larut dalam air dan dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Doksisiklin Hiklat BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada tempat dingin. *Endotoksin BPF1*; [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. *Metasiklin hidroklorida BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Doksisiklin hiklat BPF1*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air yang mengandung 10 mg per ml.

Air <1031>Metode I Antara 1,4% dan 2,8%.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel sebagai berikut:

| Cemaran | Batas (%) |
|--|-----------|
| Metasiklin | 2 |
| Cemaran yang tereluasi sebelum metasiklin | 0,5 |
| 6-epidoksisiklin | 2 |
| Cemaran lain yang tereluasi setelah puncak utama doksisisiklin | 0,5 |

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Larutan resolusi* dalam *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan metasiklin Timbang saksama *Metasiklin hidroklorida BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku 1 Lakukan seperti 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 BPF1* dan *Metasiklin Hidroklorida BPF1*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 4-epidoksisiklin (hasil degradasi utama), metasiklin, 6-epidoksisiklin dan doksisisiklin berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,6; 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak 4-epidoksisiklin dan doksisisiklin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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 BPF1* 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 metasiklin, dengan rumus:

$$10.000 \left(\frac{C_S}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

C_S adalah kadar *Doksisisiklin Hiklat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; W adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak setiap cemaran *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak doksisisiklin *Larutan baku 2*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera doksisisiklin hiklat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas <71>* dan *Endotoksin bakteri <201>* seperti 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 tertera *Doksisisiklin untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Timbang dan masukkan 2,72 g kalium fosfat P; 0,74 g natrium hidroksida P; 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±0,1 dengan penambahan larutan natrium hidroksida 1 N. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 BPF1* 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-epidoksisiklin, 6-epidoksisiklin, 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 BPF1*, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm, kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L21*, pertahankan suhu kolom pada 60±1°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 4-epidoksisiklin (produk utama degradasi), 6-epidoksisiklin dan doksisiklin berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak 4-epidoksisiklin dan puncak doksisiklin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan puncak doksisiklin tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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 doksisiklin dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar dalam µg doksisiklin, C₂₂H₂₄N₂O₈, per mg zat yang digunakan, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksisiklin hiklat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi doksisiklin, C₂₂H₂₄N₂O₈ dalam µg per mg; *W* adalah bobot doksisiklin hiklat dalam mg *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Penandaan Bila dimaksudkan untuk penggunaan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk sediaan injeksi.

KAPSUL DOKSISIKLIN HIKLAT Doxycycline Hyclate Capsule

Kapsul Doksisiklin Hiklat mengandung setara dengan Doksisiklin, C₂₂H₂₄N₂O₈, 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 cahaya dan di tempat sejuk.

Identifikasi Buat larutan uji dengan mengocok sejumlah tertentu isi kapsul dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan dengan kadar setara dengan 1 mg doksisiklin per ml dan saring. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Tetrasiklin* <271>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm, jarak antara dayung dan dasar bagian dalam wadah disolusi selama pengujian 4,5±0,5 cm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah C₂₂H₂₄N₂O₈ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan 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 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), C₂₂H₂₄N₂O₈, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat*. Hitung jumlah dalam mg doksisiklin, C₂₂H₂₄N₂O₈, 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 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 cahaya.

TABLET DOKSISIKLIN HIKLAT Doxycycline Hyclate Tablet

Tablet Doksisisiklin Hiklat mengandung Doksisisiklin Hiklat setara dengan Doksisisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Doksisisiklin Hiklat BPF1, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat sejuk.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk tablet dengan metanol *P* hingga kadar setara dengan 1 mg per ml doksisisiklin dan saring. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*. Lakukan penetapan seperti 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 $4,5 \text{ cm} \pm 0,5 \text{ cm}$.

Waktu: 90 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{24}N_2O_8$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Doksisisiklin Hiklat BPF1* 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Doksisisiklin Hiklat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg doksisisiklin, 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 $0,5 \mu\text{m}$ atau lebih kecil.

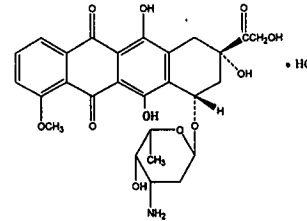
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Doksisisiklin Hiklat*. Hitung jumlah dalam mg doksisisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,1CP \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Doksisisiklin Hiklat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi doksisisiklin dalam μg per mg *Doksisisiklin Hiklat BPF1*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

DOKSORUBISIN HIDROKLORIDA Doxorubicin Hydrochloride



(8S,10S)-10-[(3-Amino-2,3,6-trideoksi- α -L-liksoheksopiranosil)-oksi]-8-glikoloil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroksi-1-metoksi-5,12-naftiasenadion hidroklorida [25316-40-9]

$C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

BM 579,99

Doksorubisin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat, bebas pelarut. [*Perhatian Hati-hati jangan terhirup partikel doksorubisin hidroklorida dan hindari pemaparan pada kulit.*]

Pemerian Serbuk hablur; merah jingga; higroskopis.

Kelarutan Larut dalam air, dalam larutan natrium klorida 0,9% dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam pelarut organik lain.

Baku pembanding Doksorubisin Hidroklorida BPF1; tidak boleh dikeringkan. Simpan pada tempat dingin, terlindung dari cahaya, dan diamkan pada suhu ruang sebelum dibuka.

Identifikasi Lakukan kromatografi seperti tertera pada *Penetapan kadar*; waktu retensi puncak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per ml.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 4,0%.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat; kecuali jika pada etiket dinyatakan sebagai bentuk amorf, sebagian besar partikel tidak menunjukkan "birefringence and extinction positions".

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali gunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan melarutkan zat uji dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Dari kromatogram *Larutan uji*, hitung persentase cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{S}{S+r} \right)$$

S adalah jumlah respons puncak lain selain puncak utama; *r* adalah respons puncak utama.

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 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 *Pelarut*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 4 mm berisi bahan pengisi 8% - 10% fase cair *G16* dan 2% kalium hidroksida *P* pada penyangga *SIA 100 - 120 mesh*. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 60°, gunakan helium *P* sebagai gas pembawa. Atur suhu kolom dan laju alir gas pembawa sehingga *dioksan P* tereluasi dalam waktu lebih kurang 6 menit. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase bobot aseton (CH₃COCH₃) dan etanol (C₂H₅OH) dalam zat yang digunakan 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 zat 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 tertera pada *Penetapan kadar* bebas pelarut.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P*-metanol *P*-asam fosfat *P* (540:290:170:2). Larutkan 1 g natrium lauril sulfat *P* ke dalam 1000 ml larutan tersebut, atur pH hingga 3,6±0,1 menggunakan natrium hidroksida 2 *N* dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan resolusi Larutkan lebih kurang 10 mg doksorubisin hidroklorida dalam 5 ml air, tambahkan 5 ml asam fosfat *P*, diamkan selama lebih kurang 30 menit. Atur pH hingga 2,6±0,1 menggunakan lebih kurang 37 ml natrium hidroksida 2 *N*. Tambahkan 15 ml asetonitril *P* dan 10 ml metanol *P*, campur, saring. [Catatan Larutan dapat dibekukan sampai waktu akan digunakan, cairkan dan campur sebelum digunakan.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Doksorubisin Hidroklorida *BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat masukkan dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L13*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak doksorubisin tidak kurang dari 0,7 dan tidak lebih dari 1,2; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak doksorubisin tidak kurang dari 2250 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif doksorubisinon dan doksorubisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak doksorubisinon dan puncak doksorubisin tidak kurang dari 5,5.

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 doksorubisin hidroklorida, C₂₇H₂₉NO₁₁.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,2CP \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksorubisin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kandungan doksorubisin hidroklorida dalam µg per mg *Doksorubisin Hidroklorida BPFi*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak doksorubisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkontrol, kecuali jika pada etiket dinyatakan sebagai bentuk amorf, yang harus disimpan pada lemari pembeku.

Penandaan Jika bentuk amorf, cantumkan pada etiket.

DOKSORUBISIN HIDROKLORIDA UNTUK INJEKSI

Doxorubicin Hydrochloride for Injection

Doksorubisin Hidroklorida untuk Injeksi adalah campuran steril Doksorubisin Hidroklorida dan laktosa. Mengandung Doksorubisin Hidroklorida C₂₇H₂₉NO₁₁.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Perhatian Hati-hati, jangan terhirup partikel doksorubisin hidroklorida dan hindari pemaparan pada kulit.]

Baku pembanding *Doksorubisin Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada tempat dingin, terlindung cahaya, dan diamankan pada suhu ruang sebelum dibuka. *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.

Larutan Terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,2 unit *Endotoksin FI* per mg doksorubisin hidroklorida. Lakukan penetapan menggunakan larutan *Doksorubisin Hidroklorida untuk Injeksi* dengan kadar 1,1 mg per ml.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji* menggunakan *penyaringan membran*, menggunakan seluruh isi yang secara aseptik dilarutkan dalam 200 ml *Cairan A*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket, kecuali jika air digunakan sebagai pengencer.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%; larutan uji lakukan seperti untuk bahan higroskopis.

Syarat lain Memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Doksorubisin Hidroklorida*, dan memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan resolusi*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Doksorubisin Hidroklorida*.

Larutan uji Encerkan isi satu wadah secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Doksorubisin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg doksorubisin hidroklorida, C₂₇H₂₉NO₁₁.HCl, dengan rumus:

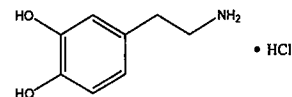
$$\left(\frac{CP}{1000} \right) \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Doksorubisin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kandungan doksorubisin hidroklorida dalam µg per mg *Doksorubisin Hidroklorida BPFi*; L adalah jumlah doksorubisin hidroklorida yang tertera pada etiket; D adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* dari jumlah injeksi per wadah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak doksorubisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*, kecuali pada wadah untuk dosis ganda untuk pengambilan tidak lebih dari 100 ml yang dikonstruksikan seperti tertera pada etiket.

DOPAMIN HIDROKLORIDA

Dopamine Hydrochloride



4-(2-Aminoetil)pirokatekol hidroklorida [62-31-7]

C₈H₁₁NO₂.HCl

BM 189,64

Dopamin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_{11}NO_2.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; bau asam klorida lemah; meleleh pada suhu 240° disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metanol dan dalam larutan alkali hidroksida; tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Dopamin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kejenihan dan warna larutan Harus jernih dan tidak berwarna atau praktis tidak berwarna. Lakukan penetapan menggunakan larutan 400 mg zat dalam 10 ml larutan *natrium bisulfat P* (1 dalam 1000).

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dopamin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) dalam larutan *natrium bisulfat P* (1 dalam 1000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Dopamin Hidroklorida BPFI*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 25).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 25 ml air.

Sulfat <361> Lakukan penetapan dengan melarutkan 500 mg zat dalam 40 ml air: larutan tidak lebih keruh dari 0,10 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Zat mudah terarangkan <411> Lakukan penetapan dengan melarutkan 100 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*: warna larutan tidak lebih kuat dari *Larutan padanan A*.

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak boleh lebih besar dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran kloroform P-metanol P-larutan asam asetat glasial P (3 dalam 10) (13:9:4).

Penampak bercak Campuran volume sama larutan *besi(III) klorida P* (1 dalam 10) dan larutan *kaliun heksasianoferat(III) P* (1 dalam 20) yang dibuat segar.

Larutan uji Timbang saksama 150 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dopamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 30 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 0,6 mg; 0,3 mg dan 0,15 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* (bercak dopamin dan cemaran sejenis berwarna biru di bawah cahaya tampak). Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku* dan bercak lain selain bercak utama tidak boleh lebih dari tiga. Perkirakan kadar masing-masing bercak lain selain bercak utama terhadap bercak *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, larutkan dalam 5 ml *asam format P*, tambahkan 25 ml *anhidrida asetat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* dan tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blanko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 18,96 mg $C_8H_{11}NO_2.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

INJEKSI DOPAMIN HIDROKLORIDA Dopamine Hydrochloride Injection

Injeksi Dopamin Hidroklorida adalah larutan steril Dopamin Hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Dopamin Hidroklorida, $C_8H_{11}NO_2$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung antioksidan yang sesuai. [Catatan Tidak boleh digunakan bila warna larutan lebih gelap dari kuning pucat atau berubah warna.]

Baku pembanding *Dopamin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik,

penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *n*-butanol *P*-asam asetat glasial *P*-air (4:1:1).

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 80 mg dopamin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml metanol *P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dopamin Hidroklorida BPFi*, larutkan dalam larutan metanol *P* (1 dalam 5) hingga kadar 1,6 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama pada lempeng kromatografi silika gel *P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga *R_f* bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan harga *R_f* *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 16,67 unit Endotoksin FI per mg dopamin hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Dopamin Hidroklorida BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,6 mg per ml.

Larutan baku 2 Pipet 10 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, hingga kadar dopamin hidroklorida lebih kurang 0,16 mg per ml.

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. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom baja tahan karat 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam benzoat dan dopamin hidroklorida adalah tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 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:

$$\left(\frac{100 C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

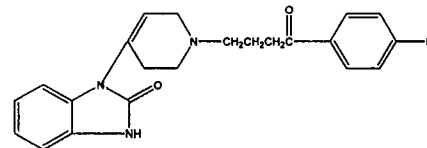
C adalah kadar *Dopamin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, dari kaca Tipe I.

Penandaan Pada etiket dinyatakan bahwa injeksi diencerkan dengan pembawa parenteral yang sesuai untuk infus intravena.

DROPERIDOL

Droperidol



1-[1-[3-(*p*-Fluorobenzoil)propil]-1,2,3,6-tetrahydro-4-piridil]-2-benimidazolinon [548-73-2]

C₂₂H₂₂FN₃O₂

BM 379,43

Droperidol yang telah dikeringkan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₂H₂₂FN₃O₂.

ergometrin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{CD}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar Ergometrin Maleat BPFI dalam mg per ml Larutan baku; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *D* adalah faktor pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal tidak tembus cahaya, sebaiknya kaca Tipe I, dan di tempat sejuk.

TABLET ERGOMETRIN MALEAT Tablet Ergonovin Maleat Ergometrine Maleate Tablet

Tablet Ergometrin Maleat mengandung Ergometrin Maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Ergometrin Maleat BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Harga *R_f* bercak utama berwarna biru Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti tertera pada uji Alkaloida sejenis.

Disolusi <1231>

Media: 900 ml air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ yang terlarut dengan pengukuran fluorometri alikuot, jika perlu encerkan dengan Media disolusi, dan larutan baku Ergometrin Maleat BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang eksitasi 322 nm dan panjang gelombang emisi 428 nm.

Toleransi Dalam 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Alkaloid sejenis Tidak lebih dari 5,0% [Catatan Lakukan pengujian segera, terlindung dari cahaya matahari langsung dan sedikit mungkin cahaya lampu.] Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Penampak bercak Larutkan secara hati-hati 800 mg p-dimetilamino-benzaldehida dalam campuran etanol P-asam sulfat P (101:11).

Fase gerak Campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (75:25:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg Ergometrin Maleat BPFI, masukkan ke dalam corong pisah, kocok dengan 10 ml air, tambahkan amonium hidroksida 6 N hingga bereaksi basa terhadap kertas lakmus P. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 ml kloroform P. Uapkan kumpulan ekstrak dengan bantuan aliran gas nitrogen P tanpa pemanasan, hingga kering. Larutkan dan encerkan residu hingga 10,0 ml dengan Fase gerak.

Enceran larutan baku A, B, C dan D Ukur saksama sejumlah volume Larutan baku, encerkan dengan Fase gerak hingga kadar (A) 125 µg per ml setara dengan 5,0% zat uji, (B) 75 µg per ml setara dengan 3,0% zat uji, (C) 25 µg per ml setara dengan 1,0% zat uji, (D) 12,5 µg per ml setara dengan 0,5% zat uji.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg ergometrin maleat, masukkan ke dalam corong pisah, kocok dengan 10 ml air, tambahkan amonium hidroksida 6 N hingga bereaksi alkalis terhadap kertas lakmus P. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 ml kloroform P. Uapkan kumpulan ekstrak dengan dialiri gas nitrogen P tanpa pemanasan, hingga kering. Larutkan sisa dalam 2,0 ml Fase gerak.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl Larutan uji, Larutan baku dan Enceran larutan baku A, B, C dan D pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak biarkan merambat 15 cm di atas garis penolatan. Angkat lempeng dan biarkan Fase gerak menguap dalam aliran udara dingin. Amati bercak dibawah cahaya ultraviolet panjang gelombang 365 nm. Semprot lempeng dengan Penampak bercak dan tandai bercak utama dan bercak lain berwarna biru. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari Larutan uji dengan bercak utama Larutan baku: jumlah intensitas bercak lain Larutan uji tidak lebih dari 5,0% senyawa sejenis.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar fosfat 0,05 M, Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Injeksi Ergometrin Maleat.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Ergometrin Maleat BPFI, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg ergometrin maleat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml Fase gerak, sonikasi selama 5 menit, dinginkan pada suhu kamar, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda, dan sentrifus. Gunakan beningan seperti tertera pada Prosedur.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Ergometrin Maleat*. Hitung jumlah dalam mg ergometrin maleat, C₁₉H₂₃N₃O₂.C₄H₄O₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

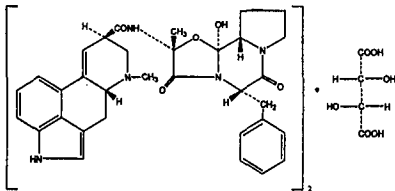
$$50 \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ergometrin Maleat BPFi*, dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ERGOTAMIN TARTRAT

Ergotamine Tartrate



Ergotamini tartrat (2:1) (garam) [379-79-3]
(C₃₃H₃₅N₅O₅)₂.C₄H₆O₆ BM 1313,43

Ergotamin Tartrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% (C₃₃H₃₅N₅O₅)₂.C₄H₆O₆, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih hingga kekuningan; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 180° disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam 500 bagian air dan dalam 500 bagian etanol.

Baku pembanding *Ergotamin Tartrat BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Kromatogram *Larutan uji* yang dibuat seperti tertera pada *Uji Alkaloida sejenis* menunjukkan bercak utama berfluoresensi dan bercak utama biru sesuai dengan harga R_f bercak utama dari *Larutan baku A*.

Rotasi jenis ergotamin basa <1081> Antara -155° dan -165° [*Catatan Untuk pengujian ini, gunakan kloroform P yang kandungan alkoholnya sudah dihilangkan terlebih dahulu dengan pencucian dengan air.*] Larutkan lebih kurang 350 mg zat dalam 25 ml larutan *asam tartrat P* (1 dalam 100) di dalam corong pisah, tambahkan 500 mg *natrium bikarbonat P*, dan campur perlahan-lahan dengan saksama. Tambahkan 10 ml *kloroform P*, kocok

kuat-kuat dan sesudah lapisan memisah, alirkan lapisan kloroform melalui penyaring kecil yang telah dibasahi dengan *kloroform P* ke dalam labu tentukur 50-ml. Segera lanjutkan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*, lewatkan ekstrak melalui penyaring yang sama. Tempatkan labu dalam tangas pada suhu 20° selama 10 menit. Atur volume ekstrak hingga 50,0 ml pada suhu 20° dengan menambahkan *kloroform P*. Campur larutan dan tentukan sudut putaran pada suhu 20°. Tentukan kadar ergotamin dalam larutan *kloroform P* dengan menguapkan 25,0 ml alikuot pada penguap rotasi hingga kering pertahankan suhu tangas di bawah 45°. Larutkan residu dalam 25 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP*, dan titrasi dengan *asam perklorat 0,05 N LV* hingga warna hijau-zamrud. Lakukan penetapan blangko. Tiap ml asam perklorat 0,05 N setara dengan 29,08 mg C₃₃H₃₅N₅O₅. Dari sudut putaran larutan dan kadar ergotamin basa.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg.

Alkaloida sejenis [*Catatan Lakukan pengujian terlindung dari cahaya matahari dan sekecil mungkin pengaruh cahaya lampu.*] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran eter *P-dimetilformamida P-kloroform P-etanol mutlak P* (70:15:10:5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergotamin Tartrat BPFi*, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 10,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 0,2 mg; 0,1 mg; 0,05 mg dan 0,025 mg per ml berturut-turut setara dengan 2,0%; 1,0%; 0,5%; 0,25% *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50,0 mg zat larutkan dalam 5,0 ml campuran *kloroform P-metanol P* (9:1).

Penampak bercak Larutan segar 200 mg *p-(dimetilamino) benzaldehida P* dalam campuran 5,5 ml *asam klorida P* dan 4,5 ml air.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan masing-masing *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Tempatkan setiap totolan di atas botol terbuka yang berisi *amonium hidroksida P*, selama 20 detik, biarkan lempeng mengering pada aliran udara dingin, selama 20 detik. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan selama 15 menit dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang 17 cm. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dengan aliran udara dingin selama lebih kurang 2 menit, dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Keringkan lempeng pada suhu 60° selama lebih kurang 5 menit, dan bandingkan kromatogram: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama

Larutan baku; dan jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari intensitas bercak utama *Enceran larutan baku* 2,0% dan tidak lebih dari satu bercak lain selain bercak utama yang mempunyai intensitas lebih besar dari bercak utama *Enceran larutan baku* 1,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, larutkan dalam 15 ml campuran *anhidrida asetat P-asam asetat glasial P* (6:100). Tambahkan 1 tetes kristal violet LP dan titrasi dengan asam perklorat 0,05 N LV menggunakan buret 10 ml. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,05 N
setara dengan 32,84 mg $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya, simpan di tempat dingin.

INJEKSI ERGOTAMIN TARTRAT

Ergotamine Tartrate Injection

Injeksi Ergotamin Tartrat adalah larutan steril yang mengandung Ergotamin Tartrat dan epimer-epimer tartrat, ergotaminin dan senyawa alkaloid lainnya dalam *Air untuk Injeksi* dengan penambahan asam tartrat dan stabilisator yang sesuai. Setiap ml mengandung tidak kurang dari 450 µg dan tidak lebih dari 550 µg alkaloid total. Kandungan ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$, tidak kurang dari 52,0% dan tidak lebih dari 74,0% dari kandungan alkaloid total. Mengandung Ergotaminin Tartat tidak lebih dari 45,0% dari kandungan alkaloid total.

Baku pembanding Ergotamin Tartrat BPF1; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya. Simpan dalam tempat dingin; *Endotoksin BPF1 [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.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 357,0 unit Endotoksin FI per mg ergotamin tartrat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Kloroform Gunakan larutan segar *kloroform P* yang sudah dijenuhkan dengan air.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Ergotamin Tartrat BPF1*, larutkan dalam 50 ml *etanol encer P*, jika perlu hangatkan, encerkan dengan air hingga kadar 50,0 µg per ml.

Larutan ergotamin Pipet sejumlah volume injeksi setara lebih kurang 5 mg ergotamin tartrat, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 5 ml *Kloroform* dan natrium karbonat kira-kira setara satu per sepuluh bobot injeksi yang digunakan. Campur dan tambahkan secukupnya *tanah silika untuk kromatografi P* untuk membuat halus (lebih kurang 1 g untuk setiap ml injeksi yang digunakan ditambah 3 g). Padatkan campuran dalam tabung kromatografi dengan diameter lebih kurang 30 cm x 2,5 cm. Bilas dinding gelas piala dengan 2 ml *Kloroform*. Tambahkan *tanah silika untuk kromatografi P* secukupnya untuk membuat halus dan masukkan ke dalam kolom.

Siapkan kolom kedua menggunakan campuran dari 9 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 7 ml larutan *asam sitrat P* (1 dalam 4). Masukkan campuran 2 g *tanah silika untuk kromatografi P* dan 2 ml air melalui bagian atas kolom kedua. Masukkan sedikit wol kaca dan pasang tabung yang mengandung zat supaya eluat dari saluran masuk ke dalam tabung yang mengandung larutan *asam sitrat P*. Tambahkan *Kloroform* 90 ml melalui bagian atas tabung dan tampung eluat dari bagian bawah tabung ke dalam labu tentukur 200-ml. Bilas ujung tabung bagian atas dengan *Kloroform*. Lewatkan *Kloroform* secukupnya melalui bagian bawah tabung untuk mengencerkan eluat sampai tanda. Eluat ini adalah *Larutan ergotamin 1*.

Lepaskan adsorben dari kolom kedua dengan sedikit tekanan udara ke dalam gelas piala 600 ml yang berisi 10 g natrium bikarbonat dan campur. Dengan hati-hati tambahkan 50 ml air sambil diaduk terus menerus. Cuci campuran dengan air dalam corong pisah 250 ml dan ekstraksi ergotamin empat kali, tiap kali dengan 15 ml *Kloroform*. Lewatkan ekstrak melalui penyaring wool kaca, kumpulkan ekstrak dalam labu tentukur 100-ml, cuci penyaring dan encerkan dengan *Kloroform* sampai tanda. Larutan ini adalah *Larutan ergotamin 2*.

Pipet secara terpisah 10 ml dan 20 ml *Larutan ergotamin 1 dan 2*, masing-masing masukkan ke dalam labu Erlenmeyer kecil dan uapkan dengan bantuan aliran udara sampai kering.

Larutan alkaloid total Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2,5 mg ergotamin tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *etanol P* dan encerkan dengan larutan *asam tartrat P* (1 dalam 100) sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml *Larutan baku* dan *Larutan alkaloid total* ke dalam labu Erlenmeyer kecil. Ke dalam residu kering dari kedua *Larutan ergotamin* tambahkan 5,0 ml larutan segar campuran *etanol P* dan larutan *asam tartrat P* (1 dalam 100) 1:1. Secara bergantian masukkan masing-masing labu ke dalam tangas es dan goyang terus menerus sambil menambahkan tetes demi tetes 10,0 ml *p-dimetilamino benzaldehyd LP*. Diamkan dalam suhu ruang dengan cahaya lemah tidak kurang dari 90 menit dan tidak lebih dari 2 jam. Ukur serapan dari 4 larutan tersebut pada bilangan gelombang serapan maksimum lebih kurang 545 nm dengan menggunakan blangko. Hitung jumlah alkaloid total dalam mg ergotamin tartat,

(C₃₃H₃₅N₅O₅)₂.C₄H₆O₆ dalam volume injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$0,05C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Ergotamin Tartrat BPFI dalam µg per ml Larutan baku; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari Larutan alkaloid total dan Larutan baku. Hitung persentase Ergotamin tartrat yang diperoleh dengan rumus:

$$50 \left(\frac{A'}{A_U} \right)$$

A' dan A_U berturut-turut adalah serapan Larutan ergotamin 1 dan Larutan alkaloid total. Hitung persentase Ergotamin tartrat yang diperoleh dengan rumus:

$$50 \left(\frac{A''}{A_U} \right)$$

A'' dan A_U berturut-turut adalah serapan Larutan ergotamin 2 dan Larutan alkaloid total.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca tipe I dan tidak tembus cahaya.

TABLET ERGOTAMIN TARTRAT Ergotamine Tartrate Tablet

Tablet Ergotamin Tartrat mengandung Ergotamin Tartrat, (C₃₃H₃₅N₅O₅)₂.C₄H₆O₆, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Ergotamin Tartrat BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg ergotamin tartrat digerus halus dengan 10 ml heksan P selama beberapa menit, diamkan dan buang ekstrak heksan P. Tambahkan ke dalam residu 10 ml kloroform jenuh amonia(dibuat dengan mengocok kloroform P dengan amonium hidoksida P, kemudian ambil lapisan kloroform), gerus selama beberapa menit, saring dan uapkan filtrat pada tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam campuran 4 ml asam asetat glasial P dan 4 ml etil asetat P. Pada 1 ml larutan ini tambahkan 1 ml asam sulfat P secara perlahan dan terus menerus dikocok sampai terbentuk endapan biru hingga kemerahan, dinginkan. Tambahkan 0,1 ml besi(III)

klorida LP, yang sebelumnya sudah diencerkan dengan air volume sama: tampak warna kemerahan menjadi berkurang dan warna biru semakin jelas.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 1000 ml larutan asam tartrat P (1 dalam 100)

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah (C₃₃H₃₅N₅O₅)₂.C₄H₆O₆, yang terlarut dengan cara mengukur intensitas fluoresensi alikuot, jika perlu encerkan dengan Media disolusi pada panjang gelombang eksitasi maksimum lebih kurang 327 nm dan panjang gelombang emisi maksimum 427 nm, jika perlu bandingkan dengan serapan larutan baku yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) (C₃₃H₃₅N₅O₅)₂.C₄H₆O₆ dari jumlah tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-kalium fosfat monobasa 0,01 M (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pelarut Campuran asetonitril P-air (55:45).

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 40 mg ergometrin maleat ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan Pelarut sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg Ergotamin Tartrat BPFI. Masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan Pelarut sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml Larutan baku internal, encerkan dengan Pelarut sampai tanda sehingga diperoleh kadar Ergotamin Tartrat BPFI lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara lebih kurang 10 mg zat ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 50,0 ml Larutan baku internal, 300 ml Pelarut dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan Pelarut sampai tanda dan campur. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, buang 25 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif ergometrin maleat dan ergotamin tartrat masing-masing lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak analit dengan puncak Larutan baku internal tidak kurang

dari 3,0. Efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis dan faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ergotamin Tartrat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku* terhadap baku internal.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Penandaan pada tablet menunjukkan bahwa tablet digunakan untuk tablet hisap.

TABLET ERGOTAMIN TARTRAT DAN KOFEIN

Ergotamine Tartrate and Caffeine Tablet

Tablet Ergotamin Tartrat dan Kofein mengandung Ergotamin Tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ dan Kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ergotamin Tartrat BPFi*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan; *Kofein BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; *Ergotaminin BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan tempat dingin, terlindung cahaya.

Identifikasi Serbukkan 1 tablet, kocok dengan 10 ml kloroform *P* dan tambahkan 3 tetes amonium hidroksida *LP*, saring. Filtrat dibagi dua bagian dalam cawan penguap, masing-masing uapkan di atas tangas uap hingga kering dan residu digunakan untuk uji selanjutnya.

A. Campur satu bagian residu dengan 5 ml larutan asam tartrat *P* (1 dalam 100), tambahkan 10 ml *p-dimetilaminobenzaldehid LP*: terjadi warna biru yang menunjukkan adanya ergotamin.

B. Pada residu yang lain tambahkan 1 ml asam klorida *P* dan 100 mg kalium klorat *P*, uapkan di atas tangas uap hingga kering. Balikkan cawan di atas bejana

berisi amonium hidroksida *P*: diperoleh residu berwarna lembayung yang hilang dengan penambahan natrium hidroksida 1 *N* (menunjukkan adanya kofein).

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml larutan asam tartrat *P* (1 dalam 100)

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergotamin Tartrat BPFi* dan *Kofein BPFi* larutkan dalam *Media disolusi* hingga diperoleh larutan dengan kadar ergotamin tartrat lebih kurang 1 µg per ml dan kofein 100 µg per ml.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{10}N_4O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan serapan *Larutan baku* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 273 nm. Lakukan penetapan jumlah $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ yang terlarut dengan mengukur fluorosensi alikuot, jika perlu diencerkan dengan media disolusi dan fluorosensi *Larutan baku* dalam media yang sama pada panjang gelombang eksitasi 327 nm dan gelombang emisi 427 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ dan tidak kurang dari 75% (Q) kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar [Catatan Lindungi seluruh larutan dari cahaya.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak A Buat campuran air-asetonitril *P*-*trietilamin P* (850:150:0,5), atur pH hingga 2,7±0,1 dengan penambahan asam sulfat *P* kualitas fluorometri, saring dan awaudarakan.

Fase gerak B Buat campuran air-asetonitril *P*-*trietilamin P* (1380:620:1), atur pH hingga 2,7±0,1 dengan penambahan asam sulfat *P* kualitas fluorometri, saring dan awaudarakan. Jika perlu atur pH dengan penambahan natrium hidroksida *P* (1 dalam 20) atau dengan asam sulfat *P* kualitas fluorometri, untuk mendapatkan waktu retensi relatif yang sesuai, dan jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Timbang lebih kurang 10 g asam tartrat *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 500 ml air dan kocok. Tambahkan 330 ml etanol *P* dan campur. Encerkan dengan air sampai tanda. Campuran dibuat segar.

Larutan baku ergotamin tartrat Timbang saksama sejumlah *Ergotamin Tartrat BPFi*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan baku kofein Timbang saksama sejumlah Kofein BPFI, larutkan dan encerkan dalam Pelarut hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml.

Larutan baku campuran Pipet 10 ml Larutan baku ergotamin tartrat dan 10 ml Larutan baku kofein masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan Pelarut sampai tanda. Pipet sejumlah larutan ini dan encerkan dengan Pelarut hingga kadar ergotamin tartrat lebih kurang 4 µg per ml dan kofein lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 10 mg ergotamin tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan 150 ml Pelarut dan 20 tetes benzalkonium klorida P (1 dalam 2). Kocok secara mekanik selama 45 menit. [Catatan Jika perlu tambahkan 2-3 ml metanol P untuk menghilangkan gelembung akibat pengocokan.] Encerkan dengan Pelarut sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm, buang 20 ml filtrat pertama. Pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pelarut sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 20 ml Larutan baku kofein, 20 ml Larutan baku ergotamin tartrat, dan 4 ml larutan yang mengandung 20 µg Ergotaminin BPFI ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan Pelarut sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm serangkaian dengan detektor fluorometer pada panjang gelombang eksitasi 325 nm dan panjang gelombang emisi 435 nm. Kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7. Kondisikan sistem menggunakan Fase gerak A. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Pada 3 menit setelah penyuntikan atau setelah kofein tereluasi, alirkan Fase gerak B dan pada menit ke 18 setelah penyuntikan awal, kembali ke Fase gerak A, diamkan tidak kurang dari 2 menit antara penyuntikan. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku campuran dan Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan puncak ergotamin tidak lebih 2,0; resolusi, R, antara ergotamin dan ergotaminin tidak kurang 3,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang Larutan baku campuran tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku campuran dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif ergotamin, ergotaminin dan kofein berturut turut lebih kurang 3,5; 4,0 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg kofein, C₈H₁₀N₄O₂, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

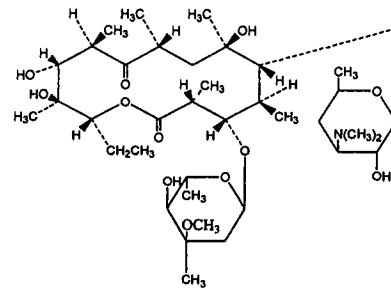
C adalah kadar Kofein BPFI, dalam mg per ml dalam Larutan baku campuran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku campuran. Hitung jumlah dalam mg ergotamin tartrat, (C₃₃H₃₅N₅O₅)₂.C₄H₆O₆ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2,5C \left(\frac{I_U}{I_S} \right)$$

C adalah kadar Ergotamin Tartrat BPFI dalam µg per ml Larutan baku campuran; I_U dan I_S berturut-turut adalah respons fluorometrik yang diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku campuran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

ERITROMISIN Erythromycin



(3R*,4S*,5S*,6R*,7R*,9R*,11R*,12R*,13S*,14R*)-4-[(2,6-Dideoksi-3-C-metil-3-O-metil-α-L-riboheksopiranosil)-oksi]-14-etil-7,12,13-trihidroksi-3,5,7,9,11,13-heksametil-6-[[[3,4,6, trideoksi-3-(dimetilamino)-β-D-xiloheksopiranosil] oksil] oksasiklotetradekana-2,10-dion [114-07-8]
C₃₇H₆₇NO₁₃ BM 733,94

Eritromisin terutama mengandung Eritromisin A, C₃₇H₆₇NO₁₃. Jumlah Eritromisin A, Eritromisin B dan Eritromisin C tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 100,5% dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau agak kuning; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding Eritromisin BPFI; biarkan hingga suhu ruang sebelum dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera, hindari dari kelembaban berlebihan, buang sisa. Simpan ampul yang belum dibuka dalam lemari pembeku. Kecuali dinyatakan lain tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan ampul

yang tertutup dalam lemari pembeku. *Eritromisin B BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku. *Eritromisin C BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFi*, [N-demetil-eritromisin A], (C₃₆H₆₅NO₁₃ BM 719,91). Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam dan dilarutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml dan diukur dengan sel 0,1 mm, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Eritromisin BPFi* kecuali pada daerah antara 1980 cm⁻¹ dan 2050 cm⁻¹.

Rotasi jenis <1081> Antara -71° dan -78°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol mutlak P* dengan kadar 20 mg per ml, setelah didiamkan selama 30 menit.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan mengencerkan 1 bagian volume larutan *metanol P* yang mengandung 40 mg per ml dengan 19 bagian volume air.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 10,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml larutan *imidazol P* 10% dalam *metanol P* sebagai pengganti metanol di dalam labu titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Tiosianat Tidak lebih dari 0,3%

Larutan baku [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 30 menit.] Timbang saksama lebih kurang 100 mg kalium tiosianat *P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 1 jam dan didinginkan. Timbang dua kali dan masukkan masing-masing ke dalam dua labu tentukur 50-ml. Pada masing-masing labu tambahkan lebih kurang 20 ml *metanol P*, kocok hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml dari masing-masing labu ke dalam dua labu tentukur 50-ml lainnya, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml dari masing-masing labu tersebut ke dalam dua labu tentukur aktinik rendah 50-ml. Pada masing-masing labu tambahkan 1,0 ml *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 30 menit.] Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah

50-ml. Tambahkan 20 ml *metanol P*, kocok hingga larut. Tambahkan 1,0 ml *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan blangko [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 30 menit.] Masukkan 1,0 ml *besi(III) klorida LP* ke dalam labu tentukur aktinik rendah 50-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 492 nm, menggunakan *Larutan blangko*. Hitung nilai kesesuaian, *S* dengan rumus:

$$\left(\frac{A_1}{W_1}\right)\left(\frac{W_2}{A_2}\right)$$

*A*₁ dan *A*₂ adalah nilai serapan dari masing-masing *Larutan baku*; *W*₁ dan *W*₂ adalah bobot masing-masing dalam mg kalium tiosianat yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*. Nilai *S* tidak kurang dari 0,985 dan tidak lebih dari 1,015. Hitung persentase tiosianat dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{58,08}{97,18}\right)\left(\frac{A_u}{W_u}\right)(0,5)\left[\left(\frac{W_1}{A_1}\right) + \left(\frac{W_2}{A_2}\right)\right]$$

58,08 dan 97,18 berturut-turut adalah bobot molekul tiosianat dan kalium tiosianat; *A_U* adalah serapan *Larutan uji*; *W_U* adalah bobot zat uji, dalam mg *Larutan uji*; *A*₁ dan *A*₂ adalah nilai serapan dari masing-masing *Larutan baku*; *W*₁ dan *W*₂ adalah bobot masing-masing dalam mg kalium tiosianat yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Kadar eritromisin A enol eter, eritromisin B, eritromisin C yang diperoleh dari *Penetapan kadar* berturut-turut adalah tidak lebih dari 3,0%; 12,0% dan 5,0%. Gunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*. Hitung persentase senyawa sejenis lain yang mempunyai respons terbesar, selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C dan eritromisin A enol eter, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

C adalah kadar *Eritromisin BPFi* dalam mg per ml *Enceran larutan baku*; *P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFi*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak senyawa sejenis selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C atau eritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Enceran larutan baku*. Senyawa sejenis lain tidak lebih dari 3,0%. Hitung persentase eritromisin A enol eter dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{25}{11}\right)\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_E}{r_S}\right)$$

C adalah kadar Eritromisin B PFI dalam mg per ml Enceran larutan baku; P adalah persentase eritromisin A dalam Eritromisin B PFI; W adalah bobot zat dalam mg Larutan uji; r_S adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram Enceran larutan baku. 11 adalah faktor respons eritromisin A enol eter terhadap eritromisin A; r_E adalah respons puncak eritromisin A enol eter pada kromatogram Larutan uji.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A Larutkan 1,75 g kalium fosfat dibasa P dalam 50 ml air, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan asam fosfat P (1 dalam 10) atau natrium hidroksida 0,2 N, tambahkan 400 ml air, 165 ml butil alkohol tersier P dan 30 ml asetonitril P. Encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran Larutan A-asetonitril P-air (5:2:1), jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Buat campuran Dapar pH 7,0 [lihat pereaksi dan larutan pereaksi]-metanol P (15:1).

Dapar pH 3,5 Pada 20 ml Dapar pH 7,0 tambahkan asam fosfat P hingga pH 3,5. [Catatan Gunakan larutan berikut segera setelah dibuat atau dalam 1 hari jika disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg Eritromisin B PFI, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5 ml metanol P, kocok hingga larut, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Enceran larutan baku Masukkan 3,0 ml Larutan baku ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Larutan ini mengandung Eritromisin B PFI lebih kurang 0,12 mg per ml.

Larutan baku eritromisin B dan C Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg Eritromisin B PFI dan Eritromisin C PFI masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5 ml metanol P, kocok hingga larut, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan resolusi Masukkan lebih kurang 2 mg Senyawa Sejenis N Eritromisin B PFI ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 0,4 ml Larutan baku, encerkan dengan Larutan baku eritromisin B dan eritromisin C sampai tanda.

Larutan waktu retensi eritromisin A enol eter Larutkan lebih kurang 10 mg Eritromisin B PFI dalam 2 ml metanol P. Tambahkan 10 ml Dapar pH 3,5 biarkan selama lebih kurang 30 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5 ml metanol P, kocok hingga larut. Encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L21 (1000 Å) dan pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 65°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis N eritromisin (N-dimetil eritromisin A), eritromisin C, eritromisin A dan eritromisin B berturut-turut adalah lebih kurang 0,56; 0,61; 1,0 dan 1,6; resolusi, R, antara puncak senyawa sejenis N eritromisin dan puncak eritromisin C tidak kurang dari 0,8 dan antara puncak senyawa sejenis N eritromisin dan puncak eritromisin A tidak kurang dari 5,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan waktu retensi eritromisin A enol eter, ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif puncak eritromisin A enol eter lebih kurang 3,2 terhadap puncak eritromisin A dari kromatogram Larutan resolusi. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) Larutan baku, Enceran larutan baku, Larutan baku Eritromisin B dan Eritromisin C dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram sampai terlihat puncak eritromisin A enol eter, ditetapkan dari kromatogram Larutan waktu retensi eritromisin A enol eter (lebih kurang 5 kali waktu retensi puncak utama eritromisin A). Ukur respons puncak. Hitung persentase eritromisin A dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25\left(\frac{C_A P}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_A}\right)$$

C_A adalah kadar Eritromisin B PFI dalam mg per ml Larutan baku; P adalah persentase eritromisin A dalam Eritromisin B PFI; W adalah bobot zat dalam mg Larutan uji; r_U dan r_A berturut-turut adalah respons puncak eritromisin A dari Larutan uji dan Larutan baku. Hitung persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25\left(\frac{C_S P}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar Eritromisin B PFI dan Eritromisin C PFI dalam mg per ml dalam Larutan baku Eritromisin B dan Eritromisin C; P adalah persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam Eritromisin B PFI; W adalah bobot zat dalam mg Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak eritromisin B dan C dari Larutan uji dan Larutan baku Eritromisin B dan Eritromisin C.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah zat yang ditimbang saksama larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg eritromisin per ml. Encerkan larutan secara kuantitatif menggunakan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh larutan uji dengan kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SALEP ERITROMISIN Erythromycin Ointment

Salep Eritromisin adalah Eritromisin dalam dasar salep yang sesuai. Mengandung Eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu ruang sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah salep, setara dengan lebih kurang 5 mg eritromisin ke dalam corong pisah berisi 50 ml *heksan P*. Kocok hingga larut. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 20 ml *metanol P*. Kumpulkan ekstrak metanol dalam gelas piala dan uapkan sampai kering. Larutkan residu dalam 2 ml *metanol P*. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Tablet Eritromisin*, mulai dengan "*Larutan baku*".

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml campuran *karbon tetraklorida P-kloroform P-metanol P* (2:2:1) sebagai pengganti *metanol P* dalam bejana titrasi.

Penetapan potensi Masukkan sejumlah salep yang ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 5 mg eritromisin ke dalam corong pisah yang berisi 50 ml *heksan P*. Kocok hingga larut. Ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 20 ml campuran *metanol P-air* (4:1). Kumpulkan ekstrak ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan *metanol P-air* sampai tanda. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah volume larutan yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube tertutup rapat, sebaiknya pada suhu kamar terkendali.

TABLET ERITROMISIN Erythromycin Tablet

Tablet Eritromisin mengandung Eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *metanol P-kloroform P* (85:15)

Larutan uji Serbukkan sejumlah tablet, tambahkan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 2,5 mg eritromisin per ml.

Larutan baku Larutkan *Eritromisin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 2,5 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi tanpa lapisan kertas saring yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang 7 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan menguap dan semprot lempeng dengan campuran *etanol P-4-metoksi-benzaldehida P-asam sulfat P* (90:5:5). Panaskan lempeng pada 100° selama 10 menit dan amati kromatogram eritromisin yang tampak sebagai bercak hitam hingga ungu: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media: 900 ml *Dapar fosfat 0,05 M pH 6,8*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan uji Jika perlu, encerkan sejumlah alikuot dengan *Media Disolusi* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,28 mg eritromisin per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* (tidak lebih dari 1 ml *metanol* untuk tiap 14 mg *Eritromisin BPFI*) dan encerkan dengan air hingga kadar larutan lebih kurang 0,56 mg per ml. Segera sebelum digunakan encerkan larutan ini dengan air hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per ml.

Prosedur Masukkan masing-masing 5,0 ml *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan masing-masing 2,0 ml air, biarkan selama 5 menit sambil sesekali digoyang. Tambahkan 15,0 ml *natrium hidroksida 0,25 N*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Panaskan pada suhu 60° selama 5 menit, biarkan dingin. Lakukan penetapan jumlah $C_{37}H_{67}NO_{13}$ dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan

maksimum lebih kurang 236 nm menggunakan larutan blanko yang dibuat dengan cara yang sama kecuali 2,0 ml air diganti dengan 2,0 ml *asam sulfat 0,5 N*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{37}H_{67}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

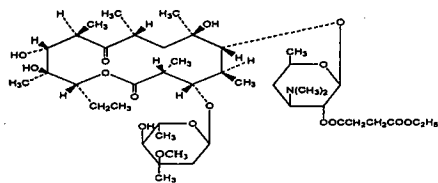
Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

Penetapan potensi Masukkan tidak kurang dari 4 tablet ke dalam blender berkecepatan tinggi berisi 200 ml *metanol P*, dan campur selama 3 menit. Tambahkan 300 ml *Dapar nomor 3* dan campur selama 3 menit. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131>*, menggunakan sejumlah volume larutan yang diukur saksama, encerkan bertahap *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ERITROMISIN ETILSUKSINAT

Erythromycin Ethylsuccinate



Eritromisin 2'-(etilsuksinat) [41342-53-4; 1264-62-6]
 $C_{43}H_{75}NO_{16}$ BM 862,06

Eritromisin Etilsuksinat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 765 µg Eritromisin, $C_{43}H_{75}NO_{16}$, per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau sedikit kuning; tidak berbau atau praktis tidak berbau; praktis tidak berasa.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam polietilena glikol 400.

Baku pembanding *Eritromisin BPFi*; biarkan hingga suhu ruang sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Etilsuksinat BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan dalam *kloroform P* (1 dalam 100) menggunakan sel 1,0-mm, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Eritromisin Etilsuksinat BPFi*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi 1% dalam air.

Air <1071> Metode I Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml *metanol P* yang mengandung 10% *imidazol P* sebagai pengganti *metanol P* di dalam bejana titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pemijaran pada suhu 550°±50°, basahkan sisa pengarang dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131>*, menggunakan sejumlah zat yang ditimbang saksama, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg eritromisin per ml. Encerkan larutan secara kuantitatif menggunakan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh larutan uji dengan kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL ERITROMISIN ETILSUKSINAT

Erythromycin Ethylsuccinate Oral Suspension

Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat adalah Suspensi Eritromisin Etilsuksinat yang mengandung satu atau lebih *dapar*, pewarna, pendispersi, pengaroma dan pengawet yang sesuai. Mengandung Eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFi*; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Etilsuksinat BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan uji Tambahkan *metanol P* secukupnya pada sejumlah zat uji hingga kadar setara dengan lebih kurang 2,5 mg eritromisin per ml. Kocok selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus campuran, gunakan beningan.

Larutan baku Larutkan *Eritromisin Etilsuksinat BPFi* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 3 mg per ml.

Fase gerak Campuran *metanol P-kloroform P* (85:15).

Penampak bercak Campuran *etanol P-p-metoksibenzaldehida P-asam sulfat P* (90:5:5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak dilapisi kertas dengan *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang 9 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada 100° selama 10 menit dan amati kromatogram. *Eritromisin* dan asam suksinat tampak sebagai bercak berwarna hitam hingga lembayun: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat, untuk suspensi yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume zat uji yang diukur saksama yang baru dikocok dan bebas gelembung udara, lumatkan selama 4±1 menit dalam blender kaca kecepatan tinggi dengan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan persediaan yang mengandung setara dengan lebih kurang 1mg *eritromisin* per ml. Encerkan larutan persediaan ini secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji yang mempunyai kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin.

TABLET ERITROMISIN ETILSUKSINAT **Erythromycin Ethylsuccinate Tablet**

Tablet *Eritromisin Etilsuksinat* mengandung *Eritromisin Etilsuksinat*, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFi*; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Etilsuksinat BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Serbukkan sejumlah tablet, tambahkan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 2,5 mg *eritromisin* per ml. Kocok selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus campuran, dan gunakan beningan yang jernih sebagai larutan uji. Lakukan seperti tertera pada Identifikasi dalam *Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat*, mulai dengan "*Larutan baku*"

Disolusi <1231>

Media: 900 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{37}H_{67}NO_{13}$ yang terlarut, dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *asam klorida 0,1 N*, dan serapan larutan baku *Eritromisin BPFi* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{37}H_{67}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg. [Catatan Tablet kunyah dibebaskan dari persyaratan ini.]

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0% [Hanya untuk tablet kunyah.]

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, menggunakan tidak kurang dari 4 tablet, lumatkan selama 4±1 menit dalam blender kaca kecepatan tinggi dengan *metanol P* secukupnya yang diukur saksama hingga diperoleh larutan persediaan mengandung *eritromisin* setara tidak lebih dari 5 mg per ml. Encerkan larutan persediaan ini secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji yang mempunyai kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ERITROMISIN ETILSUKSINAT UNTUK **SUSPENSİ ORAL** **Erythromycin Ethylsuccinate for Oral Suspension**

Eritromisin Etilsuksinat untuk *Suspensi Oral* adalah campuran kering *Eritromisin Etilsuksinat* dengan satu atau lebih *dapar*; pewarna, pengencer, pendispersi dan pengaroma yang sesuai. Mengandung *Eritromisin*, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Eritromisin BPFI; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Etilsuksinat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Pada sejumlah zat uji tambahkan *metanol P* secukupnya hingga kadar lebih kurang 2,5 mg eritromisin per ml, dan aduk selama 30 menit. Sentrifus campuran dan gunakan beningan yang jernih sebagai larutan uji. Lakukan seperti tertera pada Identifikasi dalam *Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat*, mulai dengan "Larutan baku".

Volume berpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat, untuk zat padat yang dikemas dalam wadah takaran tunggal.

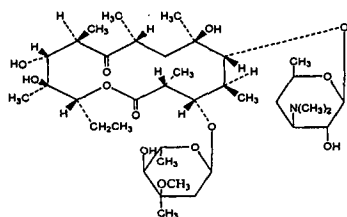
pH <1071> Antara 7,0 dan 9,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang disiapkan seperti tertera pada etiket.

Susu pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat*, menggunakan zat uji yang dikonstitusi seperti tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ERITROMISIN STEARAT Erythromycin Stearate



Eritromisin stearat (garam) [643-22-1]
 $C_{37}H_{67}NO_{13} \cdot C_{18}H_{36}O_2$ BM 1018,42

Eritromisin Stearat adalah garam asam stearat dari eritromisin, dengan asam stearat berlebih. Mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 550 µg eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13} \cdot C_{18}H_{36}O_2$, per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk atau hablur, putih agak kuning; tidak berbau atau sedikit berbau tanah; dan rasa agak pahit.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam metanol, dan dalam eter.

Baku pembanding Eritromisin BPFI; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Stearat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Eritromisin Stearat BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 11,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi 1% dalam air.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 4,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml *metanol P* mengandung 10% *imidazol P* sebagai pengganti dalam labu titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Eritromisin Etilsuksinat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ERITROMISIN STEARAT Erythromycin Stearate Tablet

Tablet Eritromisin Stearat mengandung Eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Eritromisin BPFI; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Stearat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan uji Pada sejumlah serbuk tablet tambahkan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan yang setara dengan lebih kurang 5 mg eritromisin per ml. Kocok selama 30 menit; sentrifus campuran, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin*

BPFI dan larutan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 8 mg per ml.

Fase gerak Campuran metanol P-kloroform P (85:15).

Penampak bercak 1 Larutan 2',7'-diklorofluoresen P dalam metanol P (1 dalam 500).

Penampak bercak 2 Campuran etanol P- p-metoksibenzaldehida P-asam sulfat P (90:5:5)

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl Larutan uji dan Larutan baku pada lempeng kromatografi Silika gel P setebal 0,25 mm dan biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang tidak dilapisi kertas, dengan Fase gerak, biarkan merambat lebih kurang 9 cm. Angkat lempeng, biarkan menguap. Semprot lempeng dengan Penampak bercak 1 dan amati di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 366 nm: harga R_f dari bercak utama Larutan uji sesuai dengan harga R_f dari Larutan baku. Semprot lempeng dengan Penampak bercak 2, panaskan pada suhu 100° selama 10 menit dan amati kromatogram, eritromisin tampak sebagai bercak ungu hingga hitam: harga R_f bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

Disolusi <1231>

Media: 900 ml dapar fosfat 0,05 M pH 6,8.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 120 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Eritromisin BPFI, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 14 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,56 mg per ml.

Larutan baku Pada hari digunakan, encerkan 25,0 ml Larutan baku persediaan dengan air hingga 50,0 ml.

Larutan uji Setelah 120 menit, ambil sebagian filtrat hasil disolusi, saring, dan jika perlu encerkan dengan Media disolusi hingga kadar lebih kurang 0,28 mg eritromisin per ml.

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml, Larutan baku ke dalam labu tentukur 25-ml, satu labu tentukur digunakan sebagai blangko larutan baku. Dengan cara yang sama, pipet masing-masing 5 ml Larutan uji ke dalam 2 labu tentukur 25-ml, satu labu tentukur digunakan sebagai blangko larutan uji. Ke dalam labu yang digunakan sebagai blangko, tambahkan 2,0 ml asam sulfat 0,5 N dan ke dalam labu yang lain tambahkan 2,0 ml air. Biarkan selama 5 menit sambil sekali-kali digoyang. Ke dalam semua labu tambahkan masing-masing 15,0 ml natrium hidroksida 0,25 N, encerkan dengan Media disolusi sampai tanda. Panaskan labu di dalam tangas air pada suhu 60±0,5° selama 5 menit, dan biarkan menjadi dingin. Ukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 236 nm terhadap masing-masing larutan blangko. Hitung jumlah C₃₇H₆₇NO₁₃ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak

kurang dari 75% (Q) C₃₇H₆₇NO₁₃, dari jumlah yang tertera pada etiket.

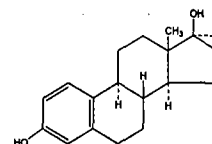
Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan potensi Masukkan tidak kurang dari 4 tablet dalam blender berkecepatan tinggi berisi 200 ml metanol P dan campur selama 3 menit. Tambahkan 300 ml Dapar nomor 3 dan campur selama 3 menit. Lakukan penetapan seperti tertera pada Penetapan potensi Antibiotik secara Mikrobiologi <131> menggunakan sejumlah volume larutan yang diukur saksama, encerkan bertahap dengan Dapar nomor 3 hingga diperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ESTRADIOL

Estradiol



Estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol [50-28-2]

C₁₈H₂₄O₂

BM 272,39

Estradiol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₁₈H₂₄O₂, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur kecil atau serbuk hablur; putih atau putih-krem; tidak berbau; stabil di udara; higroskopis.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam aseton, dalam dioksan, dalam kloroform dan dalam larutan alkali hidroksida tertentu; agak sukar larut dalam minyak nabati.

Baku pembanding Estradiol BPFI; tidak boleh dikeringkan; lakukan Penetapan Kadar Air <1031> Metode I sebelum digunakan. Estron BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang dikeringkan dan didispersikan dalam minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Estradiol BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) dalam metanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Estradiol BPFI; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm berbeda tidak lebih 3,0%.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 173° dan 179°.

Rotasi Jenis <1081> Antara +76° dan +83°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 100 mg zat per 10 ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (55:45) saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 300 mg *etilparaben P*; masukkan ke dalam labu bertukur 500-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estradiol BPFi* dan *Estron BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut 0,40 mg dan 0,24 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 100 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda, hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 20 µg *Estradiol BPFi* per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 100 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatograf cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak estron, 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 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif *Larutan baku internal*, estron dan estradiol berturut-turut lebih kurang 0,7; 1,3 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg estradiol, C₁₈H₂₄O₂, dengan rumus:

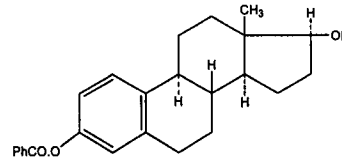
$$5C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Estradiol BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

ESTRADIOL BENZOAT

Estradiol Benzoate



β-Estradiol-3-benzoat [50-50-0]

C₂₅H₂₈O₃

BM 376,50

Estradiol Benzoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₅H₂₈O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam minyak lemak; larut dalam aseton.

Baku pembanding *Estradiol Benzoat BPFi*.

Identifikasi Uji A dapat diabaikan jika uji *B*, *C*, *D* telah dilakukan. Uji *C* dan *D* dapat diabaikan jika uji *A* dan *B* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Estradiol Benzoat BPFi*. Jika spektrum yang diperoleh tidak sesuai, ulangi pengujian menggunakan larutan 5% dalam *kloroform P*.

B. Pada uji *Senyawa sejenis* jika diamati dengan cahaya ultraviolet 365 nm, bercak utama *Enceran larutan uji I* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Pada 1 mg zat tambahkan 0,5 ml larutan *ammonium molibdat P* 5% dalam *asam sulfat P*: terjadi warna hijau kekuningan yang berfluoresensi hijau jika diamati dibawah cahaya ultraviolet 365 nm. Tambahkan 1 ml *asam sulfat P* dan 9 ml air: larutan menjadi merah muda dengan fluoresensi kekuningan.

D. Titik lebur <1021> *Metode I* 191° sampai 198°.

Rotasi jenis <1081> +57° sampai +63°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *1,4-dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° selama 3 jam, menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluen P-etanol P* (90:10)

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 2,0%.

Enceran larutan uji I Enceran *Larutan uji* dengan pelarut yang sama hingga kadar 0,1%.

Enceran larutan uji II Enceran *Larutan uji* dengan pelarut yang sama hingga kadar 0,020%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estradiol Benzoat BPFI*, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 0,1%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Enceran larutan uji I*, *Enceran larutan uji II* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *Silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, panaskan pada suhu 110° selama 10 menit, semprot dengan *asam sulfat etanol LP* 20%, panaskan lagi pada suhu 110° selama 10 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji II*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *etanol P* sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 231 nm. Hitung jumlah dalam mg estradiol benzoat, $C_{25}H_{28}O_3$; serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 231 nm adalah 500.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

ESTRADIOL SIPIONAT

Estradiol Cypionate

Estradiol 17-siklopentanapropionat [313-06-4]

$C_{26}H_{36}O_3$

BM 396,57

Estradiol Sipionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{26}H_{36}O_3$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai praktis putih; tidak berbau atau agak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam dioksan; agak sukar larut dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Estradiol Sipionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Estradiol Sipionat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 10.000) dalam *etanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Estradiol Sipionat BPFI*; daya serap masing-masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 153°.

Rotasi jenis <1081> Antara +39° dan +44°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 200 mg zat per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 800 mg *amonium nitrat P* dalam 300 ml air, tambahkan 700 ml *asetonitril P*, campur.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *testosteron benzoat*, larutkan dalam *tetrahidrofuran P* hingga kadar 2,0 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Estradiol Sipionat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan *Larutan baku internal* sampai tanda, kocok kuat-kuat sampai larut.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan *Larutan baku internal* sampai tanda, kocok kuat-kuat sampai larut.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*, lakukan penetapan pada suhu kamar. *Fase gerak* dipertahankan pada tekanan dan laju alir yang dapat memberikan resolusi, *R*, yang dikehendaki dan waktu eluasi yang sesuai. Pada sistem yang sesuai, faktor resolusi antara puncak estradiol sipionat dan baku internal tidak kurang dari 3,0. Pada lima kali penyuntikan *Larutan baku* menunjukkan simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,5. Hitung jumlah dalam mg estradiol sipionat, $C_{26}H_{36}O_3$, dengan rumus:

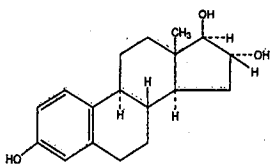
$$10C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Estradiol Sipionat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak estradiol sipionat dan puncak baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

ESTRIOL

Estriol



Estriol [50-27-1]

$C_{18}H_{24}O_3$

BM 288,39

Estriol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{24}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai praktis putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 280°.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; larut dalam aseton, dalam kloroform, dalam dioksan dan dalam eter.

Baku pembanding *Estriol BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut Larutkan 500 mg dalam 10 ml *piridin P*; larutan jernih dan tidak ada padatan yang tidak larut.

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 *Estriol BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 10.000) dalam *etanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Estriol BPFi*.

Rotasi jenis <1081> Antara +54° dan +62°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 40 mg zat per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran secara kromatografi Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-aseton *P*-asam asetat *P* (90:5:5:5).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *dioksan P*-air (9:1) hingga kadar 20,0 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estriol BPFi*, larutkan dalam campuran *dioksan P*-air (9:1) hingga kadar 20,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam campuran *dioksan P*-air (9:1) hingga kadar 0,40; 0,20; 0,10 dan 0,05 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel. Masukkan ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan 200 ml *Fase gerak* selama 15 menit, tutup bejana dan biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan menguap. Semprot lempeng dengan campuran *metanol P*-asam sulfat *P* (7:3) kemudian panaskan pada suhu 100° selama 15 menit. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*. Bandingkan bercak lain selain bercak utama, dengan bercak *Enceran larutan baku*. Bercak yang diperoleh dari 0,40; 0,20; 0,10 dan 0,05 mg per ml enceran larutan baku berturut-turut setara dengan 2,0%; 1,0%; 0,5% dan 0,25% cemaran.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estriol BPFi*; lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* hingga kadar 50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Pipet 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 281 nm. Hitung jumlah dalam mg *estriol*, $C_{18}H_{24}O_3$, dengan rumus:

$$C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Estriol BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ESTROGEN TERKONJUGASI Conjugated Estrogen

Estrogen Terkonjugasi adalah campuran Natrium Estron Sulfat dan Natrium Ekuilin Sulfat, diperoleh seluruh bagian atau sebagian dari urin ekuin atau dibuat secara sintesa dari estron dan ekuilin. Mengandung zat estrogenik terkonjugasi lain dari tipe yang berasal dari kuda betina hamil, merupakan dispersi zat estrogenik tidak kurang dari 52,5% dan tidak lebih dari 61,5% natrium estron sulfat dan tidak kurang dari 22,5% dan tidak lebih dari 30,5% natrium ekuilin sulfat dan total natrium estron sulfat tidak kurang dari 79,5% dari jumlah yang tertera pada etiket. Estrogen Terkonjugasi juga mengandung komponen bersamaan sebagai natrium sulfat terkonjugasi dari tidak kurang dari 13,5% dan tidak lebih dari 19,5% 17 α -dihidroekuilin, tidak kurang dari 2,5% dan tidak lebih dari 9,5% 17 α -estradiol dan tidak kurang dari 0,5% dan tidak lebih dari 4,0% 17 β -dihidroekuilin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Estrogen terkonjugasi berasal dari sumber alam, berupa serbuk amorf; kekuningan; tidak berbau atau berbau khas lemah. Bentuk sintetis berupa hablur atau serbuk amorf; putih sampai sedikit kekuningan terang; tidak berbau atau sedikit barbau.

Baku pembanding *Estron BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. *Ekuilin BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di tempat sejuk. *17 α -Dihidroekuilin BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan di tempat dingin, terlindung cahaya. Simpan isi ampul yang telah dibuka dalam wadah tertutup rapat, berisi gas nitrogen, di tempat dingin, terlindung dari cahaya. *Estradiol BPFi*; tidak boleh dikeringkan, lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan.

Identifikasi Hasil berikut diperoleh menggunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*.

A. Waktu retensi relatif puncak estron dan ekuilin sama seperti pada *Larutan baku*.

B. Pada kromatogram estrogen terkonjugasi, puncak 17 α -dihidroekuilin menunjukkan waktu retensi relatif seperti yang ditunjukkan kromatogram *Larutan baku*. Puncak lain atau bahu menunjukkan 17 α -estradiol dan 17 β -dihidroekuilin dengan waktu retensi relatif terhadap 3-O-metilestron berturut-turut lebih kurang 0,24 dan 0,35.

Komponen bersamaan Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Waktu retensi relatif puncak 17 β -dihidroekuilin, 17 α -dihidroekuilin dan 17 α -estradiol pada kromatogram *Larutan uji* berturut-turut adalah 0,35, 0,30 dan 0,24. Hitung jumlah relatif dalam mg, 17 α -dihidroekuilin, 17 β -dihidroekuilin, dan

17 α -estradiol relatif terhadap perbandingan luas puncak, R_S , 17 α -dihidroekuilin yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Tanda cemaran Tidak lebih dari 6,5% 17 α -dihidroekuilin, tidak lebih dari 5,5% 17 β -dihidroekuilin dan tidak lebih dari 11,0% ekuilin. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Waktu retensi relatif 17 α -dihidroekuilin, 17 β -dihidroekuilin dan ekuilin pada kromatogram *Larutan uji* berturut-turut adalah 0,56, 0,64 dan 1,3. Hitung persentase tanda cemaran relatif masing-masing terhadap luas puncak estron yang diperoleh dari *Larutan uji*.

Batas 17 β -estradiol dan $\Delta^{8,9}$ -dehidroestron Tidak lebih dari 4,5% 17 β -estradiol dan tidak lebih dari 12,5% $\Delta^{8,9}$ -dehidroestron. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase relatif 17 β -estradiol dan $\Delta^{8,9}$ -dehidroestron terhadap luas puncak estron yang diperoleh dari *Larutan uji*.

Steroid bebas Tidak lebih dari 1,3%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, tetapi tanpa penambahan enzim sulfatase. Gunakan 6,0 ml sebagai pengganti 3,0 ml filtrat pada pembuatan *Larutan uji* dan buat *Larutan baku steroid bebas* dengan mengencerkan *Larutan baku persediaan* sepuluh kali. Pada tidak kurang dari dua kali penyuntikan ulang, simpangan baku relatif perbandingan luas puncak estron *Larutan baku steroid bebas*, R_S , tidak lebih dari 5,5%. Buat blangko dengan cara yang sama. Hitung luas puncak gabungan estron, ekuilin dan 17 α -dihidroekuilin dan perbandingan luas puncak gabungan (R_S) terhadap luas puncak 3-O-metilestron, koreksi untuk tiap puncak larutan blangko.

Perbandingan $\frac{R_{FS}}{R_S}$ tidak lebih dari 0,65.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah 3-O-metilestron, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 150 μ g per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Estron BPFi*, *Ekuilin BPFi* dan *17 α -Dihidroekuilin BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dalam *etanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 160 μ g, 70 μ g dan 50 μ g per ml.

Dapar asetat pH 5,2 Campur 79 ml *natrium asetat LP* dan 21 ml *asam asetat 1 N*, encerkan dengan air hingga 500 ml. Atur pH hingga 5,2 \pm 0,1 dengan penambahan *asam asetat 1 N* atau *natrium asetat LP*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Estradiol BPF1* (17β -estradiol), larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang $2 \mu\text{g}$ per ml. Pipet 1 ml larutan ini, 1 ml *Larutan baku persediaan* dan 1 ml *Larutan baku internal* ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir atau bersumbat rapat. Lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Larutan baku* mulai dengan "Uapkan campuran".

Larutan baku Pipet 1 ml *Larutan baku persediaan* dan 1 ml *Larutan baku internal* ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir atau bersumbat rapat. Uapkan campuran tersebut dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* pada suhu di bawah 50° hingga kering. Pada residu kering tambahkan $15 \mu\text{l}$ *piridin P anhidrat* dan $65 \mu\text{l}$ *bis(trimetilsilil)trifluoroasetamida P* mengandung 1% trimetil klorosilan. Segera tutup rapat tabung sentrifuga, campur dan biarkan selama 15 menit. Tambahkan $0,5 \text{ ml}$ *toluen P*, campur.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, setara dengan 2 mg estrogen terkonjugasi total, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml dilengkapi dengan tutup ulir politer berisi 15 ml *Dapar asetat pH 5,2* dan 1 g *barium klorida P*. Tutup rapat tabung sentrifuga, kocok selama 30 menit. Jika perlu atur pH hingga $5,0 \pm 0,5$ dengan penambahan *asam asetat 1 N* atau *natrium asetat LP*. Tempatkan pada tangas sonikator selama 30 detik, kemudian kocok lagi selama 30 menit. Tambahkan enzim sulfatase yang sesuai setara dengan 2500 unit dan kocok selama 20 menit dalam tangas air pada suhu 50° . Tambahkan 15,0 ml *dikloroetana P* pada campuran hangat, tutup tabung, kocok selama 15 menit. Sentrifus selama 10 menit atau sampai lapisan bawah jernih. Pindahkan sebanyak mungkin fase organik dan saring secara cepat melalui corong berisi wol kaca kering dan lebih kurang 5 g *natrium sulfat anhidrat P*. Hindari kehilangan karena penguapan. Pipet 3 ml larutan ini, masukkan ke dalam tabung sentrifuga dilengkapi tutup ulir atau sumbat rapat. Tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai dari "Uapkan campuran".

Sistem kromatografi Lakukan penetapan menggunakan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler silika $15 \text{ m} \times 0,25 \text{ mm}$ dilapisi dengan fase diam *G19* setebal $0,25 \mu\text{m}$ dan suatu sistem injektor split. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 260° , 260° dan 220° . Gunakan hidrogen sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 2 ml per menit dan laju alir split adalah 40 - 60 ml per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang $1 \mu\text{l}$ *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam kromatograf gas. Kondisikan hingga waktu retensi puncak 3-O-metilestron antara 17 dan 25 menit. Waktu retensi relatif 17β -estradiol, 17α -dihidroekuilin, estron, ekuilin dan $\Delta^{8,9}$ -dihidroestron terhadap 3-O-metilestron berturut-turut adalah lebih kurang 0,29; 0,30; 0,8; 0,87 dan 0,9. Faktor ikutan puncak estron tidak lebih dari 1,3; resolusi,

R , antara puncak estron dan ekuilin tidak kurang dari 1,2; simpangan baku relatif perbandingan puncak estron pada tidak kurang dari empat kali penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. Suntikan sejumlah volume sama (lebih kurang $1 \mu\text{l}$) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Hitung perbandingan luas puncak R_u dan R_s dari estron, ekuilin dan 17α -dihidroekuilin terhadap *Larutan baku internal*, dari kedua *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung dalam mg masing-masing estrogen sulfat natrium (estron dan ekuilin) dalam Estrogen Terkonjugasi dengan rumus:

$$0,005(1,381)(C_i) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C_i adalah kadar *Estron BPF1*, *Ekuilin BPF1* dan 17α -*dihidroekuilin BPF1* dalam μg per ml *Larutan baku persediaan*; 1,381 adalah faktor konversi estrogen bebas ke konjugat garam natrium.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ESTROGEN TERKONJUGASI Conjugated Estrogen Tablet

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 17α -*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, di tempat dingin dan terlindung cahaya. *Ekuilin BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya. *Estron BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Testosteron BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Identifikasi* dalam *Estrogen Terkonjugasi*.

Disolusi <1231> Lakukan penetapan seperti 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 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 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, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Saring alikuot [Catatan Pilih penyaring yang digunakan berdasarkan afinitas ikatan.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 3,0 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram ukur respons puncak seperti 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 (20 - 200 µl) *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 seperti 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 seperti 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:

| Tabel | |
|-------------|-----------------------|
| 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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang 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 alikuot melalui penyaring dengan porositas 10 µm [Catatan Pilih penyaring yang digunakan berdasarkan afinitas ikatan.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 5,0 cm x 3,2 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel

5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti 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 (20-200 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:

| Tabel | |
|-------------|-----------------------|
| 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 tertera pada *Uji 4*.

Waktu: 1, 3, dan 8 jam

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

| Tabel | |
|-------------|-----------------------|
| 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 tertera pada *Uji 4*.

Waktu: 1, 3 dan 8 jam

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut selama waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

| Tabel | |
|-------------|-----------------------|
| 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 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 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 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 *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 sentrifuga".

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*

BPFI atau *Ekulin BPFI* 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*.

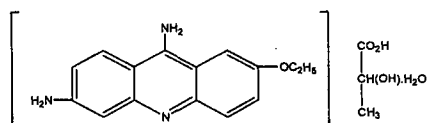
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Tertera kandungan tablet dan *Uji Disolusi* yang digunakan.

ETAKRIDIN LAKTAT

Rivanol

Ethacridine Lactate



2-(*Etoksi-6,9-diaminoakridina*)monolaktat monohidrat
[1837-57-6]

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{H}_2\text{O}$

BM 361,41

Etakridin Laktat mengandung tidak kurang dari 99,0% $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{H}_2\text{O}$.

Pemerian Serbuk hablur; kuning; tidak berbau; rasa sepat dan pahit. Larutan dalam air bereaksi netral, jika diencerkan berfluoresensi hijau.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam air panas; sukar larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Pada 5 ml larutan 2% zat, tambahkan 2 tetes larutan *natrium nitrit P* 10% dan 2 tetes *asam klorida encer P*; terjadi warna coklat merah tua.

B. Pada 5 ml larutan 2% zat, tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 2 N*; terbentuk endapan kuning.

C. Pada 5 ml larutan 0,1% zat, tambahkan 3 tetes *iodum LP*; terbentuk endapan hijau biru tua, jika ditambahkan *etanol P* larut.

Jarak lebur <1021> Lebih kurang 245° , disertai peruraian.

Klorida <361> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan 50 ml filtrat yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 1,0 g dalam 7 ml *asam nitrat encer P* dan air secukupnya hingga 100,0 ml, goyangkan, saring. Bandingkan opalesensi dengan 0,35 ml *asam klorida 0,01 N* yang diperlakukan sama.

Sulfat Larutkan 500 mg zat dalam 20 ml air yang mengandung 5 ml *asam klorida encer P*, goyangkan, saring. Pada filtrat, tambahkan 3 tetes *barium klorida LP*; tidak terjadi kekeruhan.

Asam lemak mudah menguap Larutkan 500 mg zat dalam 20 ml air yang mengandung 5 ml *asam sulfat encer P*, campur, saring, panaskan filtrat: tidak terjadi bau asam lemak mudah menguap.

Amonia Larutkan 500 mg zat dalam 20 ml air mendidih, tambahkan 0,5 ml *natrium hidroksida 2 N*, saring, dididihkan filtrat: tidak terjadi gas yang dapat mengubah warna kertas *lakmus merah P*.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Logam berat Lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg zat dalam 20 ml air mendidih, tambahkan 3 tetes *asam asetat P* dan 3 tetes *natrium sulfida LP*; tidak terjadi perubahan warna.

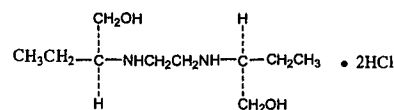
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, 20 ml *natrium asetat LP* dan 1,25 ml *asam klorida 2 N* sampai larut. Tambahkan 50,0 ml *kaliun bikromat 0,1 N LV* dan air secukupnya sampai tanda; Biarkan selama 1 jam sambil sesekali digoyang, saring, buang 20 ml filtrat pertama. Masukkan 50,0 ml filtrat ke dalam labu iodum, tambahkan 30 ml *asam klorida 2 N* kemudian 6 ml *kaliun iodida LP*, tutup segera, biarkan selama 5 menit dalam gelap. Tambahkan 50 ml air, titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan indikator 3 ml *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *kaliun bikromat 0,1 N*
setara dengan 12,047 mg $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{H}_2\text{O}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

ETAMBUTOL HIDROKLORIDA

Ethambutol Hydrochloride



(+)-2,2'-(*Etilenadiimino*)-*di-1*-butanol dihidroklorida
[1070-11-7]

$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$

BM 277,23

Etambutol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Aminobutanol BPFI*; higroskopik, sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat. Tidak boleh dikeringkan; lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. *Etambutol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etambutol Hidroklorida BPFI*.

B. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Klorida cara A, B dan C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Rotasi jenis <1021> Antara +6,0° dan +6,7°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 10%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Aminobutanol Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Dapar borat 0,2 M Larutkan 1,24 g *asam borat P* dalam 90 ml air dengan diaduk, atur pH hingga 9,0 dengan larutan *natrium hidroksida P 20%*. Pindahkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Aminobutanol BPFI*, larutkan dengan air dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan fluoresskamina Larutkan 5 mg *fluoresskamina P* dalam 50 ml *aseton P* dalam gelas ukur bersumbat kaca.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer 100 ml bersumbat kaca, tambahkan 10 ml air dan 20 ml *Dapar borat 0,2 M*. Pada labu lain, masukkan 10,0 ml *Larutan uji*, 10,0 ml *Larutan baku* dan 20 ml *Dapar borat 0,2 M*. Letakkan labu di atas pengaduk magnetik, tambahkan 10 ml *Larutan fluoresskamina* dengan cepat sambil diaduk, tutup labu dan kocok sebentar. Setelah tepat 1 menit, ukur intensitas fluoresensi relatif kedua larutan pada panjang gelombang lebih kurang 485 nm, dan panjang gelombang eksitasi lebih kurang 385 nm. Intensitas fluoresensi larutan yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari perbedaan intensitas kedua larutan.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Campuran *metanol P* dan *amonium hidroksida P* (18:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 16.

Cemaran senyawa oraganik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam campuran 100 ml *asam asetat glasial P* dan 5 ml *raksa(II) asetat LP*, tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, sampai warna biru menjadi biru hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N* setara dengan 13,86 mg $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET ETAMIBUTOL HIDROKLORIDA Ethambutol Hydrochloride Tablet

Tablet Etambutol Hidroklorida mengandung Etambutol Hidroklorida, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Aminobutanol BPFI*; higroskopis setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. *Etambutol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg etambutol dengan 3 ml *metanol P* dalam mortir kaca. Tambahkan 5 ml *metanol P* hingga diperoleh suspensi, saring dengan kertas saring Whatman nomor 42 atau yang sesuai yang telah dilembabkan dengan *metanol P*, kumpulkan filtrat dalam gelas piala yang berisi 100 ml *aseton P*. Aduk, biarkan menghablur selama 15 menit. Enaptuangkan cairan, keringkan hablur hati-hati dengan aliran udara sampai tidak berbau metanol; hablur yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi* seperti tertera pada *Etambutol Hidroklorida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit.

Dapar fosfat Larutkan 38,0 g *natrium fosfat monobasa P* dan 2,0 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam air hingga 1000 ml larutan.

Larutan hijau bromokresol Larutkan 200 mg *hijau bromokresol P* dalam 30 ml air dan 6,5 ml *natrium hidroksida 0,1 N*. Encerkan dengan *Dapar fosfat* hingga 500 ml, campur dan atur hingga pH 4,6±0,1 dengan *asam klorida 0,1 N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etambutol Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Prosedur Ke dalam masing-masing 3 tabung sentrifuga 50 ml bersumbat kaca, masukkan berturut-turut 1 ml alikuot yang telah disaring, 1 ml *Larutan baku* dan 1 ml air sebagai blangko. Tambahkan 5,0 ml *Larutan hijau bromokresol*, 10,0 ml *kloroform P* tutup dan kocok kuat. Diamkan sampai terpisah, buang lapisan air dan saring lapisan kloroform melalui kapas. Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ yang terlarut, dengan mengukur serapan larutan yang diperoleh dari alikuot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 415 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Aminobutanol

Dapar borat 0,2 M, *Larutan baku* dan *Larutan fluoreksamina*, *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada uji *Aminobutanol* dalam *Etambutol Hidroklorida*.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara dengan 400 mg *etambutol hidroklorida* ke dalam gelas piala, rendam dengan *aseton P* selama 15 menit. Enaptuangkan *aseton*, keringkan tablet, dan hilangkan penyalut. Gerus inti tablet dalam mortir, basahi dengan *metanol P* dan gerus sampai diperoleh pasta halus. Masukkan campuran menggunakan *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring campuran melalui kertas saring kering yang dilipat. Pipet 25 ml filtrat ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan selama 15 menit dan saring dengan kertas saring kering yang dilipat, buang sebagian filtrat pertama yang keruh. Gunakan filtrat jernih sebagai *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Buat campuran 1,0 ml *trietilamin P* dengan 1000 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etambutol Hidroklorida 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm 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 ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *etambutol hidroklorida*, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

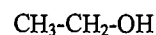
$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ETANOL

Alcohol



Etil alkohol [64-17-5]

C_2H_6O

BM 46,07

Etanol mengandung tidak kurang dari 92,3% b/b dan tidak lebih dari 93,8% b/b, setara dengan tidak kurang dari 94,9% v/v dan tidak lebih dari 96,0% v/v, C_2H_6O , pada suhu 15,56°.

Pemerian Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna; bau khas dan menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Mudah menguap walaupun pada suhu rendah dan mendidih pada suhu 78°, mudah terbakar.

Kelarutan Bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik.

Identifikasi

A. Campur 5 tetes dalam gelas piala kecil dengan 1 ml larutan *kalium permanganat P* (1 dalam 100) dan 5 tetes *asam sulfat 2 N*, tutup segera gelas piala dengan kertas saring yang dibasahi dengan larutan segar 100 mg

natrium nitroferisianida P dan 250 mg *piperazin P* dalam 5 ml air: terjadi warna biru intensif pada kertas saring, warna akan memucat setelah beberapa menit.

B. Pada 5 ml larutan (1 dalam 10) tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 1 N* dan perlahan-lahan (setelah 3 menit) tambahkan 2 ml *iodum 0,1 N*: timbul bau iodoform dan terbentuk endapan kuning dalam waktu 30 menit.

Bobot jenis <991> Antara 0,812 dan 0,816; lakukan penetapan pada suhu 15,56°: menunjukkan antara 92,3% b/b dan 93,8% b/b atau antara 94,9% v/v dan 96,0% v/v C₂H₆O.

Keasaman Pada 50 ml zat dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 50 ml air yang baru dididihkan. Tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N* sampai terjadi warna merah muda yang stabil selama 30 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,90 ml *natrium hidroksida 0,020 N* untuk menetralkan.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 1 mg; Lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan 40 ml zat dalam cawan penguap yang telah ditara di atas tangas air dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Zat tidak larut air Encerkan dengan air volume sama: campuran jernih dan tetap jernih selama 30 menit setelah didinginkan pada suhu 10°.

Aldehida dan bahan organik asing lain Masukkan 20 ml zat ke dalam tabung bersumbat kaca yang sudah dicuci dengan *asam klorida P* dan dibilas dengan air, kemudian dibilas dengan etanol yang akan diuji. Dinginkan sampai suhu lebih kurang 15°, tambahkan dengan pipet yang betul-betul bersih 0,10 ml *kaliun permanganat 0,10 N*, catat saksama waktu penambahan. Campur segera dengan membalikkan tabung dan diamkan pada suhu 15° selama 5 menit: warna merah muda tidak seluruhnya hilang.

Amil alkohol, bahan tidak menguap, mudah terarangkan dan lain-lain Masukkan 25 ml zat ke dalam cawan penguap porselen, terlindung dari debu, biarkan menguap sampai permukaan cawan masih lembab, tambahkan beberapa tetes *asam sulfat P*: tidak segera terjadi warna merah atau coklat.

Minyak fusul Basahi kertas penghisap yang bersih dan tidak berbau dengan campuran 10 ml zat, 5 ml air dan 1 ml *gliserin P*, biarkan menguap: tidak tercium bau lain setelah alkohol habis menguap.

Aseton dan Isopropanol Pada 1,0 ml zat tambahkan 1,0 ml air, 1,0 ml larutan jenuh *natrium fosfat dibasa P* dan 3,0 ml larutan jenuh *kaliun permanganat P*. Hangatkan campuran pada suhu 45° - 50°, diamkan sampai warna permanganat hilang. Tambahkan 3,0 ml *natrium hidroksida 2,5 N*, saring tanpa pencucian,

dengan penyaring kaca masir. Buat perbandingan dengan mencampur 1,0 ml larutan jenuh *natrium fosfat dibasa P*, 3,0 ml *natrium hidroksida 2,5 N*, 8 µg *aseton P* dan 5,0 ml air. Pada masing-masing larutan tambahkan 1 ml larutan *furfural P* (1 dalam 100) diamkan selama 10 menit dan kemudian pada 1,0 ml masing-masing larutan tambahkan 3 ml *asam klorida P*: warna merah muda yang terjadi pada larutan uji tidak lebih intensif dari perbandingan.

Metanol Pada 1 tetes zat tambahkan 1 tetes air, 1 tetes larutan *asam fosfat P* (1 dalam 20), dan 1 tetes larutan *kaliun permanganat P* (1 dalam 20). Campur, diamkan selama 1 menit, tambahkan tetes demi tetes larutan *natrium bisulfit P* (1 dalam 20) sampai warna permanganat hilang. Jika masih ada warna cokelat, tambahkan 1 tetes larutan asam fosfat yang sama. Pada larutan yang tidak berwarna tambahkan 5 ml *asam kromatopat LP* segar dan panaskan di atas tangas air pada suhu 60° selama 10 menit: tidak terjadi warna lemayung.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, jauh dari api.

ETANOL ABSOLUT

Etanol Mutlak
Alcohol Absolute

Etil alkohol [64-17-5]
C₂H₆O

BM 46,07

Etanol Mutlak mengandung tidak kurang dari 99,2% b/b, setara dengan tidak kurang dari 99,5% v/v, C₂H₆O, pada suhu 15,56°.

Pemerian Cairan mudah menguap; jernih, tidak berwarna; bau khas dan menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Mudah menguap walaupun pada suhu rendah dan mendidih pada suhu 78°, mudah terbakar.

Kelarutan Bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik.

Identifikasi

A. Campurkan 5 tetes dalam gelas piala kecil dengan 1 ml larutan *kaliun permanganat P* (1 dalam 100) dan 5 tetes *asam sulfat 2 N*, tutup segera gelas piala dengan kertas saring yang dibasahi dengan larutan segar 100 mg *natrium nitroferisianida P* dan 250 mg *piperazin P* dalam 5 ml air: terjadi warna biru intensif pada kertas saring, warna akan memucat setelah beberapa menit.

B. Pada 5 ml larutan (1 dalam 10) tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 1,0 N*, kemudian dengan perlahan-lahan tambahkan 2 ml *iodum 0,1 N* (dalam waktu 3 menit): timbul bau iodoform dan terbentuk endapan kuning dalam waktu 30 menit.

Bobot jenis <991> Tidak lebih dari 0,7964; lakukan penetapan pada suhu 15,56°, menunjukkan tidak kurang dari 99,2% b/b C₂H₆O.

Keasaman; Sisa penguapan; Zat tidak larut air; Aldehida dan bahan organik asing lain; Amil alkohol, bahan tidak menguap, mudah terarangkan dan lain-lain; Minyak fusil; Aseton dan Isopropanol; Metanol Memenuhi syarat seperti tertera dalam *Etanol*.

Serapan ultraviolet Rekam spektrum serapan ultraviolet pada panjang gelombang antara 350 - 220 nm dengan air sebagai pembanding: serapan pada 220 nm tidak lebih dari 0,30; pada 230 nm 0,18; pada 240 nm 0,08 dan pada 270 - 350 nm 0,02.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, jauh dari api.

ETANOL EN CER Diluted Alcohol

Etanol Encer adalah campuran *etanol P* dan air. Dibuat dengan mencampurkan 73,7 ml *etanol P* dan air hingga 100 ml. Mengandung tidak kurang dari 68,0% dan tidak lebih dari 69,2% b/b C₂H₆O setara dengan tidak kurang dari 69,9% dan tidak lebih dari 70,8% v/v C₂H₆O.

Pemerian Cairan; jernih, tidak berwarna; mudah menguap; bau khas; rasa terbakar pada lidah, mudah terbakar.

Bobot jenis <991> Antara 0,882 dan 0,886; lakukan penetapan pada suhu 25°.

Keasaman; Sisa penguapan; Aldehida dan bahan organik asing lain; Amil alkohol, bahan tidak menguap, mudah terarangkan dan lain-lain; Aseton dan Isopropanol; Metanol Memenuhi syarat seperti tertera dalam *Etanol*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, jauh dari api.

ETER Ether



Etil eter [60-29-7]
C₄H₁₀O

BM 74,12

Eter mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 98,0% C₄H₁₀O. Selebihnya terdiri dari etanol dan air.

[Perhatian Eter sangat mudah menguap dan terbakar. Uapnya dapat meledak jika bercampur dengan udara dan nyala api.]

[Catatan Eter untuk anestesi harus disimpan dalam wadah tertutup rapat dengan kapasitas tidak lebih dari 3 kg, dan tidak boleh digunakan untuk anestesi apabila telah dipindahkan dari wadah aslinya lebih dari 24 jam. Eter untuk anestesi jika dikemas dalam wadah lebih besar, untuk pengemasan kembali seperti di atas, harus memenuhi syarat uji seperti tertera pada Farmakope.]

Pemerian Cairan mudah bergerak, mudah menguap; tak berwarna; berbau khas. Teroksidasi perlahan-lahan oleh udara dan cahaya dengan membentuk peroksida. Mendidih pada suhu lebih kurang 35°.

Kelarutan Larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol, dengan benzen, dengan kloroform, dengan heksan, dengan minyak lemak dan dengan minyak menguap.

Keasaman Tidak lebih dari 0,003% sebagai CH₃COOH; lakukan penetapan sebagai berikut: Ke dalam 10 ml air dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 0,10 ml *biru bromotimol LP* dan *natrium hidroksida 0,010 N* hingga warna biru tetap bertahan setelah dikocok kuat. Tambahkan 25 ml eter, kocok cepat untuk mencampur kedua lapisan. Jika warna biru hilang, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,010 N* hingga warna biru kembali dan tetap bertahan beberapa menit: dibutuhkan tidak lebih dari 0,80 ml *natrium hidroksida 0,010 N*. [Catatan Hindarkan kontaminasi karbon dioksida pada waktu menambahkan eter dan titrasi.]

Bobot jenis <981> Antara 0,713 dan 0,716 (menunjukkan 96,0% hingga 98,0% C₄H₁₀O).

Air <1031> Metode I Tidak boleh lebih dari 0,5%, kecuali jika pada penandaan dinyatakan untuk anestesi, tidak lebih dari 0,2%.

Sisa tidak menguap Tidak lebih dari 1 mg (0,003%); lakukan penetapan sebagai berikut: biarkan menguap 50 ml zat dalam cawan penguap yang telah ditara, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Bau asing Biarkan menguap 10 ml zat dalam cawan penguap bersih dan kering hingga volume lebih kurang 1 ml: tidak ada bau asing yang jelas. Tuangkan sisa ke atas sepotong kertas saring yang bersih dan tidak berbau: tidak ada bau asing yang jelas dari penguapan sisa akhir eter pada kertas.

Aldehida Masukkan 20 ml zat ke dalam gelas ukur bersumbat kaca, tambahkan 7 ml campuran 1 ml *Pereaksi Nessler* dan 17 ml larutan *natrium klorida P* jenuh. Tutup dan kocok kuat selama 10 detik, diamkan selama 1 menit: lapisan air tidak keruh.

Peroksida Tidak lebih dari 0,3 bpj.

Larutan titanium tetraklorida Dinginkan secara terpisah dalam gelas piala kecil di dalam tangas es,

10 ml asam klorida 6 N dan 10 ml titanium tetraklorida P ke dalam asam yang dingin. Biarkan campuran pada suhu tangas es hingga seluruh padatan kuning melarut, encerkan dengan asam klorida 6 N hingga 1000 ml, campur.

Larutan baku peroksida Pipet 25 ml hidrogen peroksida P ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml mengandung 0,011 mg H₂O₂.

Prosedur Pipet 50 ml zat ke dalam corong pisah, tambahkan 5,0 ml *Larutan titanium tetraklorida*. Kocok kuat, biarkan lapisan memisah dan alirkan lapisan bawah ke dalam gelas ukur bersumbat kaca 25 ml. Encerkan dengan air sampai 10,0 ml, kocok. Warna kuning yang terjadi tidak lebih kuat dari warna larutan yang dibuat dengan mencampurkan 5,0 ml *Larutan titanium tetraklorida* dan 1,0 ml *Larutan baku peroksida* ke dalam gelas ukur bersumbat kaca 25 ml dan diencerkan dengan air sampai 10,0 ml, jika diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 410 nm.

Hidrokarbon dengan suhu didih rendah Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Pindahkan lebih kurang 50 ml etil eter anhidrat P yang telah bebas hidrokarbon, seperti tertera pada *Prosedur*, ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 0,20 ml pentana P, encerkan dengan etil eter anhidrat P sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (1 µl) *Larutan baku* dan eter ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 3,7 m x 2 mm berisi bahan pengisi 30% fase diam G22 pada partikel penyangga SIC 30 - 60 mesh. Pertahankan suhu injektor, kolom dan detektor berturut-turut pada suhu 230°, 80°, dan 250°. Gunakan nitrogen P sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 30 ml per menit. Tentukan jumlah luas puncak hidrokarbon yang terdapat dalam eter (waktu retensi isopentana, pentana dan 2-metilpentana berturut-turut adalah 2,3; 2,7 dan 4,3 menit). Jumlah luas puncak hidrokarbon tidak melebihi luas puncak pentana dari *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, diisi sebagian; pada suhu tidak lebih dari 30°; jauh dari api.

ETIL KLORIDA

Ethyl Chloride



Kloroetana [75-00-3]

C₂H₅Cl

BM 64,51

Etil Klorida mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% C₂H₅Cl.

[Perhatian Etil Klorida sangat mudah terbakar. Jangan digunakan di tempat yang membuatnya dapat terbakar.]

Pemerian Cairan sangat mudah menguap pada suhu rendah atau di bawah tekanan; tidak berwarna; mudah mengalir; bau khas eter. Mendidih pada suhu antara 12° dan 13°; bobot jenis pada suhu 0° lebih kurang 0,921. Jika dibebaskan dari wadah tertutup pada suhu kamar akan segera menguap. Terbakar dengan nyala kehijauan, berasap, membentuk asam klorida.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam eter.

Reaksi Kocok 10 ml zat dengan 10 ml air, yang masing-masing telah didinginkan hingga suhu 0°, biarkan lapisan etil klorida menguap; cairan yang tersisa bereaksi netral terhadap lakmus P. Gunakan cairan ini untuk uji *Etanol*.

Etanol Tambahkan beberapa tetes kalium bikromat LP dan 2 ml asam sulfat 2 N ke dalam cairan yang diperoleh dari *Reaksi*, dididihkan: tidak berbau asetaldehida dan tidak terjadi warna kehijauan atau keunguan.

Sisa tidak mudah menguap dan bau Biarkan 5 ml zat menguap dalam cawan dangkal yang telah ditara: tidak terjadi bau asing selama penguapan dan bobot sisa dapat diabaikan.

Klorida Tambahkan beberapa tetes perak nitrat LP ke dalam 10 ml etanol P, dinginkan hingga suhu 0°. Tambahkan kepada cairan yang jernih lebih kurang 500 µl etil klorida yang telah didinginkan hingga suhu sama: tidak segera terjadi kekeruhan.

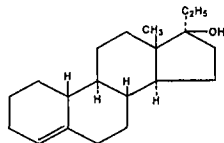
Penetapan kadar Masukkan lebih kurang 1,5 ml zat yang didinginkan ke dalam botol tahan tekanan bersumbat kaca yang telah ditara dan berisi 25,0 ml kalium hidroksida etanol 1 N LV, tutup segera dan timbang saksama. Ikat sumbat, masukkan botol ke dalam keranjang kawat dan celupkan dalam tangas air pada suhu kamar. [Perhatian Sebelum menaikkan suhu tangas, perhatikan agar botol tertutup dengan baik, atau buatlah pelindung yang sesuai sebagai pengaman untuk mencegah kecelakaan jika botol meledak.] Panaskan tangas air sampai mendidih, pertahankan suhu tersebut selama 30 menit dan dinginkan perlahan-lahan sampai suhu kamar sebelum botol dibuka. Buka tutup, tambahkan fenoltalein LP dan titrasi kelebihan alkali dengan asam klorida 1 N LV. Lakukan penetapan blanko.

Tiap ml kalium hidroksida etanol 1 N setara dengan 64,51 mg C₂H₅Cl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dengan tutup kedap udara dan jauh dari api.

ETILESTRENOL

Ethylestrenol



17 α -Etilestr-4-en-17 β -ol [965-90-2]

C₂₀H₃₂O

BM 288,50

Etilestrenol mengandung sejumlah metanol yang bervariasi berasal dari proses kristalisasi. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₀H₃₂O dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas metanol.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hambar tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Etilestrenol* BPF_I; 17 α -Etilestran-17 β -ol BPF_I.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam kalium bromide P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etilestrenol* BPF_I. Bila spektrum tidak sesuai, larutkan 50 mg zat dalam 5 ml metanol P panas, dinginkan dalam es selama 15 menit, uapkan hingga kering dengan menggunakan penguap rotasi pada suhu tidak lebih dari 40°. Keringkan residu pada suhu kamar pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg dan buat spektrum yang baru.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Campuran kloroform P-metanol P (9:1) yang mengandung zat uji 0,25%.

Larutan baku Campuran kloroform P-metanol P (9:1) yang mengandung *Etilestrenol* BPF_I 0,25%.

Campuran larutan uji dan larutan baku Campuran volume yang sama *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Fase gerak Campuran heptan P-aseton P (80:20).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Campuran larutan uji dan larutan baku*, pada lempeng silika gel P. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit, semprot dengan asam sulfat etanol LP 20%, lanjutkan pemanasan

pada suhu 105° selama 10 menit, biarkan dingin dan amati pada cahaya biasa dan di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Bercak utama kromatogram *Larutan uji*, warna, ukuran dan fluoresensinya sesuai dengan yang diperoleh dari kromatogram *Larutan baku*. Bercak utama yang diperoleh dari *Campuran larutan uji dan larutan baku* nampak sebagai bercak tunggal dan kompak.

Rotasi jenis <1081> Antara +29° dan 33°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% zat dalam dioksan P.

17 α -Etilestran-17 β -ol Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti pada *Kromatografi* <931>.

Larutan Campuran kloroform P-metanol P (9:1) yang mengandung zat uji 4,0%.

Larutan baku Campuran kloroform P-metanol P (9:1) yang mengandung 17 α -Etilestran-17 β -ol BPF_I 0,080%.

Fase gerak Campuran toluene P-nonan-5-on P (75:25).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng silika gel G yang mengandung 20% perak nitrat P. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit, semprot dengan asam sulfat etanol LP 20%, lanjutkan pemanasan pada suhu 105° selama 10 menit, biarkan dingin. Bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* yang sesuai dengan 17 α -etilestran-17 β -ol tidak lebih kuat dari bercak kromatogram *Larutan baku*.

Metanol Tidak lebih dari 4% b/b. Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Campuran aseton P yang mengandung metanol P 0,40% dan baku internal etanol mutlak P 0,40.

Larutan uji Campuran aseton P yang mengandung zat uji 10,0%.

Campuran larutan baku dan larutan uji Campuran aseton P yang mengandung zat uji 10,0% dan baku internal 0,40%.

Prosedur Lakukan kromatografi menggunakan kolom kaca 2,0 m x 4 mm berisi butiran polimer berpori 100 - 120 mesh (dapat digunakan Porapak Q) dan pertahankan suhu pada 170°. Hitung persentase metanol (b/b) berdasarkan 792 mg sebagai bobot per ml pada suhu 20°.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji 1 Campuran kloroform P-metanol P (9:1) yang mengandung zat uji 1,0%.

Larutan uji 2 Campuran kloroform P-metanol P (9:1) yang mengandung zat uji 0,010%.

Larutan uji 3 Campuran kloroform P-metanol P (9:1) yang mengandung zat uji 0,0050%.

Fase gerak Campuran heptan P-aseton P (80:20).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2*, dan *Larutan uji 3* pada lempeng *Silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit, semprot dengan *asam sulfat etanol LP* 20%, lanjutkan pemanasan pada suhu 105° selama 10 menit, biarkan dingin dan amati di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Bercak lain selain bercak utama dari kromatogram larutan (1) tidak lebih intensif dari bercak kromatogram larutan (2) dan tidak lebih dari satu bercak lebih intensif dari bercak larutan (3).

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g zat dan 20 ml *metanol anhidrat P*.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Buat larutan *Etilestrenol BPF1* 0,2% dan baku internal *arakidik etanol P* 0,1% dalam *kloroform P*.

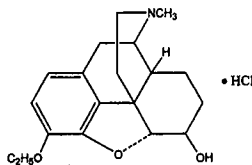
Larutan uji 1 Buat larutan zat 0,2% dalam *kloroform P*.

Larutan uji 2 Buat larutan zat 0,2% dan baku internal *arakidik etanol P* 0,1% dalam *kloroform P*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku*, *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf gas yang dilengkapi dengan kolom kaca 1,0 m x 4 mm berisi 3% fenil metil silikon (50% fenil) pada pertikel penyangga *SIA* 80-100 mesh (dapat digunakan *OV17*) dan pertahankan suhu pada 200°. Hitung kandungan *etilestrenol*, C₂₀H₃₂O, dengan membandingkan kadar *Etilestrenol BPF1*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya pada suhu tidak lebih dari 15°.

ETILMORFIN HIDROKLORIDA Ethylmorphine Chloride



7,8-Didehidro-4,5-epoksi-3-etil-17-metil-morfinan-6-ol hidroklorida dihidrat [125-30-4]

C₁₉H₂₃NO₃.HCl.2H₂O

BM 385,9

Etilmorfin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₉H₂₃NO₃.HCl.2H₂O, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Etilmorfin Hidroklorida BPF1*.

Identifikasi Uji A dapat diabaikan jika uji *B,C* dan *D* dilakukan. *Uji B* dan *C* dapat diabaikan jika uji *A* dan *D* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etilmorfin Hidroklorida BPF1*.

B. Campur 10 mg zat dengan 1 ml *asam sulfat P* dan 0,05 ml larutan *besi(III) klorida heksahidrat P* 1,3%. Panaskan di atas tangas air: terjadi warna biru yang berubah menjadi warna merah setelah ditambah 0,05 ml *asam nitrat P*.

C. Larutkan 500 mg zat dalam 6 ml air, tambahkan 15 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, gores dinding tabung dengan pengaduk kaca, terbentuk endapan hablur putih. Kumpulkan endapan, cuci dengan air, larutkan dalam 20 ml air pada suhu 8°, saring dan dinginkan dalam es. Keringkan hablur di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan antara 11,1-18,6 mmHg selama 1 jam. Jarak lebur antara 85° sampai 89°.

D. Larutan 2% menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 4,3 dan 5,7; lakukan penetapan menggunakan larutan 2%.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Rotasi jenis <1081> Antara -102° dan -105°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Senyawa sejenis

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji 1 Campuran *etanol P*-air (1 : 1) yang mengandung (1) zat uji 2,5%.

Larutan uji 2 Campuran *etanol P*-air (1 : 1) yang mengandung zat uji 0,0125%.

Fase gerak Campuran *toluen P*-aseton *P*-*etanol P*-*amonium hidroksida P* (70:65:35:5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* pada lempeng kromatografi *Silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot lempeng dengan *kalium iodobismutat encer LP*. Bercak lain selain bercak utama larutan (1) tidak lebih intensif dari bercak larutan (2).

Air <1031> Metode I Antara 8,0% dan 10,0%; lakukan penetapan menggunakan 250 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

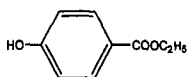
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 30 ml *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan hingga larut. Dinginkan, tambahkan 20 ml *anhidrida asetat P*, 5 ml *raksa(II) asetat LP* dan tetapkan titik akhir titrasi secara potensiometrik. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 34,99 mg $C_{19}H_{23}NO_3HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

ETILPARABEN

Ethylparaben



Etil p-hidroksibenzoat [120-47-8]
 $C_9H_{10}O_3$

BM 166,18

Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_9H_{10}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hablur kecil, tidak berwarna.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam gliserin; mudah larut dalam aseton, dalam metanol, dalam eter, dan dalam propilen glikol.

Baku pembanding *Etilparaben BPF1*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etilparaben BPF1*.

Jarak lebur <1021> antara 115° dan 118°.

Syarat lain Memenuhi syarat untuk *Keasaman*, *Susut pengeringan* dan *Sisa pemijaran* seperti tertera pada *Butilparaben*.

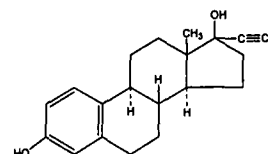
Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Butilparaben*.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N
setara dengan 166,2 mg $C_9H_{10}O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ETINIL ESTRADIOL

Ethinyl Estradiole



19-Nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol
[57-63-6]

$C_{20}H_{24}O_2$

BM 296,41

Ethinyl Estradiol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{24}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak nabati dan dalam larutan alkali hidroksida tertentu.

Baku pembanding *Ethinyl Estradiol BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut Larutkan 100 mg dalam 5 ml *etanol P*; larutan jernih dan bebas dari zat padat tidak larut.

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 *Ethinyl Estradiol BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *etanol P* (1 dalam 20.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Ethinyl Estradiol BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 281 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 180° dan 186°. Dapat juga berbentuk modifikasi polimorfik, melebur antara 142° dan 146°.

Rotasi jenis <1081> Antara -28,0° dan -29,5°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan

menggunakan larutan 40 mg zat per 10 ml dalam *piridin P* tidak berwarna dari wadah yang baru dibuka.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *Silika gel P* selama 4 jam, menggunakan 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-asetonitril *P* (1:1), saring dan awaudarkan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *etilparaben P*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Etinil estradiol BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml *Fase gerak*, 5,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,2 mg *Etinil Estradiol BPF1* per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 4,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

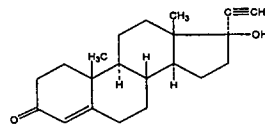
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif *etilparaben* dan *etinil estradiol* berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg *etinil estradiol*, $C_{20}H_{24}O_2$, dengan rumus:

$$125 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Etinil Estradiol BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *etinil estradiol* dan *etilparaben* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah bukan logam, tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

ETISTERON Ethisterone



17β-Hidroksi-17α-pregn-4-en-20-in-3-ona [434-03-7]
 $C_{21}H_{28}O_2$ BM 312,50

Etisteron mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{28}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 274°, dengan sedikit peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam piridin.

Baku pembanding *Etisteron BPF1*.

Identifikasi Uji *A* dapat dihilangkan jika uji *B*, *C*, *D* dan *E* dilakukan. Uji *C* dan *D* dapat dihilangkan jika uji *A*, *B* dan *E* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etisteron BPF1*. Jika spektrum tidak sesuai, lakukan penetapan ulang menggunakan zat yang sebelumnya dilarutkan dalam *kloroform P*, dan diuapkan di atas tangas air hingga kering.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Campuran *kloroform P-etalol mutlak P* (3:1) yang mengandung zat uji 0,1%.

Larutan baku Campuran *kloroform P-etalol mutlak P* (3:1) yang mengandung *Etisteron BPF1* 0,1%.

Fase gerak Campuran *heksan P-dioksan P* (80:20).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi kieselgur *G* yang telah diimpregnasi dengan campuran *aseton P-formamida P* (9:1). Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat selama 2 jam. Angkat lempeng biarkan kering di udara, panaskan pada suhu 120° selama 15 menit, semprot lempeng yang masih panas dengan *asam sulfat P* 20% dalam *etalol P*. Panaskan pada suhu 120° selama 10 menit. Amati bercak pada cahaya biasa dan di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Harga R_f , warna, fluoresensi dan ukuran bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Larutkan 2 mg zat dalam 2 ml *etalol P*, tambahkan 1 ml *perak ammonium nitrat LP* dan panaskan di atas

tangas air. Larutan menjadi keruh dan endapan putih yang dihasilkan menjadi abu-abu pada pemanasan disertai endapan cermin perak pada dinding tabung.

D. Larutkan 2 mg zat dalam campuran dingin 2 ml *etanol mutlak P* dan 2 ml *asam sulfat P*, panaskan hingga suhu 70°: larutan berwarna ungu kebiruan di bawah cahaya transmisi, berwarna merah dalam cahaya refleksi, menunjukkan fluoresensi merah terang di bawah cahaya ultraviolet 365 nm.

E. Larutkan 2 mg zat dalam 2 ml *etanol P*, tambahkan 1 ml larutan *butil hidroksitoluen P* 1% dalam *etanol P* dan 2 ml *natrium hidroksida 1 N*. Panaskan pada suhu 80° selama 30 menit dan dinginkan: terjadi warna biru stabil.

Rotasi jenis <1081> +29° sampai +33°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *piridin P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100°- 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Serapan cahaya Larutkan 10 mg zat dalam *etanol mutlak P* secukupnya hingga 100 ml dan encerkan 10 ml larutan dengan pelarut yang sama hingga 100 ml. Serapan jenis larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 240 nm adalah 500 - 540.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji 1 Campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (3:1) yang mengandung (1) zat uji 1,0%.

Larutan uji 2 Campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (3:1) yang mengandung zat uji 0,005%.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P* (95:5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan semprot dengan *asam sulfat etanol LP* 20%, panaskan pada suhu 120° selama 15 menit. Amati di bawah cahaya biasa dan cahaya ultraviolet 365 nm. Bercak sekunder *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan uji 2*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 40 ml *tetrahidrofur* *P*, tambahkan 10 ml larutan perak nitrat *P* 10% dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* menggunakan indikator *hijau bromokresol LP* hingga berwarna ungu. Lakukan penetapan blangko. Perbedaan antara kedua titrasi adalah jumlah *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang diperlukan.

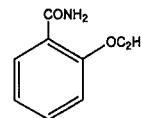
Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 31,25 mg $C_{21}H_{28}O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

ETOKSIBENZAMIDA

Etenzamida

Ethoxybenzamide



2-Etoksibenzamida [938-73-8]

$C_9H_{11}NO_2$

BM 165,19

Etoksibenzamida mengandung tidak kurang dari 98,0% $C_9H_{11}NO_2$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih; tidak berbau; tidak berasa. Larutan jenuh bereaksi netral. Mulai sedikit menyublim pada suhu lebih kurang 105°.

Kelarutan Larut dalam etanol dan dalam aseton; sukar larut dalam eter; praktis tidak larut dalam air.

Identifikasi

A. Pada 500 mg zat tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan panaskan perlahan-lahan: terbentuk gas yang membirukan *kertas lakmus merah P*.

B. Pada 200 mg zat tambahkan 10 ml *asam bromida P* 48% dan refluks perlahan-lahan selama 1 jam. Dinginkan dalam air es, kumpulkan endapan, cuci tiga kali, tiap kali dengan 5 ml air es. Keringkan di atas *silika gel P* dalam hampa udara selama 2 jam. Endapan melebur antara 158° - 161°.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 131° dan 134°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,050%; larutkan 500 mg zat dalam 30 ml *aseton P*, tambahkan 6 ml *asam nitrat encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Bandingkan kekeruhan dengan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pada 0,7 ml *asam klorida 0,01 N* tambahkan 30 ml *aseton P*, 6 ml *asam nitrat encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 ml.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,048%; larutkan 500 mg zat dalam 30 ml *aseton P*, tambahkan 1 ml *asam klorida encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Bandingkan kekeruhan dengan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pada 0,50 ml *asam sulfat 0,01 N*, tambahkan 30 ml *aseton P*, 1 ml *asam klorida encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 ml.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat dan 2,0 ml Larutan baku timbal sebagai pembanding.

Arsen <321> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan alat *Gambar 1* dan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Pada 400 mg zat tambahkan 300 mg kalium nirat P dan 500 mg natrium karbonat anhidrat P, campur, pijarkan perlahan dan dinginkan. Larutkan residu dalam 10 ml asam sulfat encer P dan panaskan hingga terbentuk asap putih. Dinginkan dan encerkan dengan air perlahan-lahan hingga 5 ml.

Salisilamida Larutkan 200 mg zat dalam 15 ml etanol encer P (2 dalam 3) dan tambahkan 2 sampai 3 tetes besi(III) klorida LP yang diencerkan (2 dalam 100): tidak terjadi warna ungu.

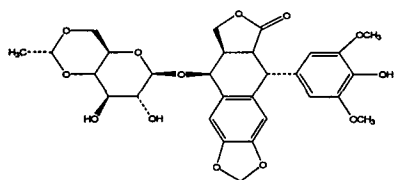
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 500 ml, tambahkan 200 ml air dan 50 ml larutan natrium hidroksida P (2 dalam 5). Panaskan hati-hati labu selama 20 menit, naikkan suhu dan destilasi ke dalam wadah berisi 40 ml larutan asam borat P (1 dalam 25) hingga diperoleh 200 ml destilat. Dinginkan labu dan tambahkan 75 ml air. Lanjutkan destilasi hingga diperoleh 70 ml destilat. Angkat ujung alat pendingin dari destilat dan cuci dengan sedikit air, tambahkan 6 tetes larutan indikator yang dibuat dengan melarutkan 150 mg hijau bromokresol P dan 100 mg merah metil P dalam 180 ml etanol mutlak P dan diencerkan dengan air hingga 200 ml. Titrasi dengan asam sulfat 0,1 N LV hingga warna larutan berubah dari hijau melalui biru abu-abu pucat menjadi merah lembayung muda. Lakukan titrasi blangko.

Tiap ml asam sulfat 0,1 N
setara dengan 16,519 mg $C_9H_{11}NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ETOPOSIDA

Etoposide



4'-Demetilepipodofilotoksin 9-[4,6-O-(R)-etiliden-β-D-glukopiranosida] [33419-42-0]

$C_{29}H_{32}O_{13}$

BM 588,56

Etoposida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{29}H_{32}O_{13}$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Perhatian Etoposida berpotensi sitotoksik,

penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, kontak dengan kulit].

Pemerian Serbuk hablur halus putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam etil asetat dan dalam metilen klorida; agak sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding Etoposida BPF1; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, tentukan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Campuran Resolusi Etoposida BPF1; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Etoposida BPF1.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Rotasi jenis <1081> Antara -110° dan -118° ; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan 5 mg zat per ml dalam campuran kloroform P-metanol P (9:1).

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 6,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Lignan P tidak lebih dari 0,5% dan pikroetoposida tidak lebih dari 1,0%. Total senyawa sejenis dan cemaran lain tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan A Buat campuran Dapar-asetonitril P (80:20), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran asetonitril P-Dapar (60:40), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Buat campuran natrium asetat 0,02 M atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam asetat-asetonitril P (70:30).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Etoposida BPF1, larutkan dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per ml.

Larutan baku Encerkan sejumlah volume Larutan baku persediaan secara kuantitatif dan jika perlu

bertahap dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 20 mg *n-propil paraben P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini dan 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel kurang dari 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* menggunakan *Larutan A* sebagai fase gerak, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk *lignan P*, etoposida, pikroetoposida berturut-turut adalah lebih kurang 0,20; 1,0 dan 1,43; resolusi, *R*, antara propil paraben dan etoposida tidak kurang dari 1,1. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (Menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0 | 100 | 0 | kesetimbangan |
| 0-15 | 100 | 0 | isokratik |
| 15-30 | 100→40 | 0→60 | gradien linier |
| 30-40 | 40 | 60 | isokratik |
| 40-42 | 40→0 | 60→100 | gradien linier |
| 42-45 | 0 | 100 | isokratik |
| 45-47 | 0→100 | 100→0 | gradien linier |
| 47-50 | 100 | 0 | kesetimbangan |

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 40 menit dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase *lignan P*, pikroetoposida dan cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Etoposida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dan cemaran lain dalam *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak etoposida dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 5,44 g *natrium asetat P* dalam 2000 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (74:26), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etoposida BPF1*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per ml. Pipet 5 ml ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi Etoposida BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak etoposida dan puncak α -etoposida tidak kurang dari 1,35. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Eluasi *Larutan uji* selama tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi etoposida. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah dalam mg etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Etoposida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak etoposida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI ETOPOSIDA Etoposide Injection

Injeksi Etoposida adalah larutan steril Etoposida dalam pembawa bukan air untuk diencerkan dengan cairan parenteral sebelum digunakan untuk infus intravena. Mengandung etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang

tertera pada etiket. [Perhatian *Etoposida* berpotensi sitotoksik, penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, kontak dengan kulit.]

Baku pembanding *Etoposida* BPF1; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, tentukan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. **Senyawa Sejenis A *Etoposida* BPF1; Endotoksin BPF1**; [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.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-aseton *P*-etanol *P*-air (80:25:2,5:0,5).

Penampak bercak Tambahkan dengan hati-hati 10 ml asam sulfat *P* ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 70 ml etanol mutlak *P* sambil didinginkan. Encerkan dengan etanol mutlak *P* sampai tanda.

Pengencer Campuran kloroform *P*-metanol *P* (9:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Etoposida* BPF1, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 20 mg etoposida ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng campuran silika gel *P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang 17 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dalam lemari asam selama 5 menit. Masukkan kembali lempeng ke dalam bejana kromatografi dan biarkan merambat lebih kurang 17 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan dalam lemari asam selama 20 menit. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan lempeng dalam oven dengan udara mengalir pada suhu 120° selama 15 menit. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,0. Lakukan penetapan dengan mengencerkan 5,0 ml injeksi dengan 45 ml air.

Endotoksin bakteri <201> Gunakan larutan uji dengan mengencerkan injeksi dengan *Air steril untuk injeksi* hingga kadar etoposida 0,31mg per ml: Tidak lebih dari 2,0 unit Endotoksin FI per mg etoposida.

Etanol <1041> *Metode II*: (Jika etanol digunakan sebagai pelarut) Antara 90,0% dan 110,0% C₂H₅OH dari jumlah yang tertera pada etiket, gunakan *n-propil etanol P* sebagai baku internal.

Benzil alkohol (Jika benzil alkohol digunakan sebagai pelarut) Antara 90,0% dan 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Etoposida*.

Larutan baku Timbang saksama 0,75 ml benzil alkohol yang didestilasi segar, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* 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 benzil alkohol. Hitung jumlah dalam mg per ml benzil alkohol dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar benzil alkohol, dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak benzil alkohol *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Total cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan seperti tertera pada uji *Senyawa sejenis* dalam *Etoposida*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Etoposida*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg etoposida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Etoposida*. Hitung jumlah dalam mg etoposida, C₂₉H₃₂O₁₃, dalam ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Etoposida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak etoposida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda dari kaca tipe I. Pada etiket dinyatakan harus diencerkan dengan cairan parenteral sebelum digunakan untuk infus intravena.

KAPSUL ETOPOSIDA Etoposide Capsule

Kapsul *Etoposida* mengandung etopoksida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. [Perhatian *Etoposida* berpotensi sitotoksik. Penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, kontak dengan kulit.]

Baku pembanding *Etoposida BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Etoposida BPFi*.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk kapsul setara dengan 100 mg etoposida, masukkan ke dalam corong pisah berisi 100 ml air. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, pisahkan dan kumpulkan lapisan kloroform, saring melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Masukkan filtrat ke dalam corong pisah kedua, ekstraksi dengan 30 ml air, biarkan lapisan memisah. Alirkan lapisan kloroform ke dalam labu alas bulat, melalui *natrium sulfat anhidrat P* yang diletakkan dalam corong penyaring. Uapkan kloroform pada suhu $30^{\circ} \pm 5^{\circ}$ menggunakan penguap berputar. Larutkan residu seperti minyak dalam 5 ml air, kocok perlahan-lahan, diamkan selama 30 menit. Saring, kumpulkan endapan yang terbentuk pada penyaring, cuci endapan tiga kali, tiap kali dengan 20 ml air, biarkan endapan mengering pada penyaring selama lebih kurang 90 menit dalam oven hampa udara pada suhu 40° . Dispersikan endapan dalam *kalium bromida P* dengan perbandingan 1 dalam 100. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etoposida BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar asetat pH 4,5*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{29}H_{32}O_{13}$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Etoposida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etoposida BPFi*, larutkan dengan sonikasi dalam sejumlah *metanol P* tidak lebih dari 2% volume total larutan. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 55 µg per ml.

Larutan uji Gunakan 10 ml alikuot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{29}H_{32}O_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Pikroetoposida tidak lebih dari 2,0% dan total cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Senyawa sejenis dalam Etoposida*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Etoposida*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk kapsul setara dengan lebih kurang 500 mg etoposida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan lebih kurang 400 ml *Fase gerak*, aduk menggunakan pengaduk magnetik selama lebih kurang 15 menit, lanjutkan dengan sonikasi selama lebih kurang 1 jam sambil sesekali diaduk. Dinginkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, aduk kembali selama 5 menit, saring. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Etoposida*. Hitung jumlah dalam mg etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, dalam serbuk kapsul yang digunakan, dengan rumus:

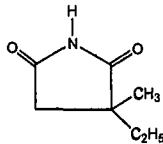
$$2500 \left(\frac{C}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Etoposida BPFi*, dalam mg per ml *Larutan baku*; *N* adalah jumlah kapsul yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak etoposida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan di tempat dingin. Tidak boleh dibekukan.

ETOSUKSIMIDA

Ethosuximide



2-Etil-2-metilsuksinimida [77-67-8]

$C_7H_{11}NO_2$

BM 141,17

Etosuksimida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_7H_{11}NO_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur atau padatan seperti lilin; putih sampai hampir putih; bau khas.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam etanol, dalam eter dan dalam kloroform; mudah larut dalam air; sangat larut dalam heksan.

Baku pembanding *Etosuksimida BPFi*; tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan dalam *kloroform P* (1 dalam 15) yang diukur dalam sel 0,1 mm, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etosuksimida BPFi*.

Jarak lebur <1021> Antara 47° dan 52°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Sianida Larutkan 1 g zat dalam 10 ml *etanol P*, tambahkan 3 tetes *besi(II) sulfat LP*, 1 ml *natrium hidroksida 1 N*, dan beberapa tetes *besi(III) klorida LP*. Hangatkan hati-hati dan asamkan dengan *asam sulfat*

2 N: tidak terbentuk endapan biru atau warna biru dalam waktu 15 menit.

2-Etil-2-metilsuksinat anhidrida dan cemaran lain Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam *kloroform P* hingga kadar 250 mg per ml.

Prosedur Suntikkan 1 μ l *Larutan uji* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,8 m x 6,4 mm, berisi bahan pengisi fase diam 5% *G5* pada partikel penyangga *SIA 60 - 80 mesh*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom, berturut-turut pada suhu 260°, 280° dan 140°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 90 ml per menit. Atur kepekaan alat untuk dapat mendeteksi anhidrida. Biasanya tiga puluh dua kali lebih peka dari yang digunakan untuk mendeteksi etosuksimida. Ukur luas puncak etosuksimida dan luas puncak anhidrida atau cemaran lain bila ada, dan lakukan koreksi untuk perbedaan dalam pengaturan kepekaan. Hitung jumlah dalam persen 2-etil-2-metilsuksinat anhidrida dan cemaran lain dengan rumus:

$$100 \left(\frac{A}{B} \right)$$

A adalah jumlah luas puncak yang telah dikoreksi; *B* adalah jumlah luas puncak dari etosuksimida, anhidrida dan cemaran lain yang telah dikoreksi.

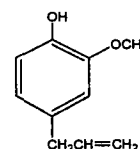
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat larutkan dalam 50 ml *dimetilformamida P*, tambahkan 2 tetes larutan *azo violet P* dalam *dimetilformamida P* (1 dalam 1000). Titrasi dengan *natrium metoksida 0,1 N LV* sampai warna biru tua. Lakukan hati-hati, untuk mencegah terjadinya penyerapan karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium metoksida 0,1 N* setara dengan 14,12 mg $C_7H_{11}NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

EUGENOL

Eugenol



4-Alil-2-metoksifenol [97-53-0]

$C_{10}H_{12}O_2$

BM 164,20

Eugenol diperoleh dari minyak cengkeh dan dari sumber lain.

Pemerian Cairan tidak berwarna atau kuning pucat; bau cengkeh kuat dan menusuk; rasa pedas; tidak memutar bidang polarisasi. Bila terpapar udara warna menjadi lebih tua dan mengental.

Kelarutan Sukar larut dalam air; bercampur dengan etanol, dengan kloroform, dengan eter dan dengan minyak lemak

Kelarutan dalam etanol 70% Satu bagian volume larut dalam 2 bagian volume etanol 70%.

Bobot jenis <981> Antara 1,064 dan 1,070.

Jarak destilasi <1011> Metode II Tidak kurang dari 95% terdestilasi pada suhu antara 250° dan 255°.

Indeks bias <1001> Antara 1,540 dan 1,542 pada suhu 20°.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 40 bpj.

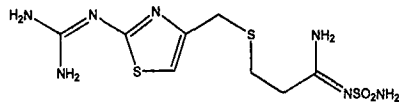
Hidrokarbon Larutkan 1 ml dalam 20 ml *natrium hidroksida 0,5 N* dalam tabung 50 ml bersumbat, tambahkan 18 ml air, dan campur: segera terjadi campuran jernih, yang dapat menjadi keruh bila terpapar udara.

Fenol Kocok 1 ml zat dengan 20 ml air, saring. Pada 5 ml filtrat tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna hijau keabu-abuan tetapi bukan biru atau lembayung.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FAMOTIDIN

Famotidine



[1-Amino-3[[[2-[(diaminometilen)amino]-4-tiazolil]-metil]tio]propiliden]sulfamida [76824-35-6]

$C_8H_{15}N_7O_2S_3$

BM 337,45

Famotidin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Famotidin BPF1*; lakukan pengeringan pada tekanan 1 - 5 mmHg pada suhu 80°

selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga putih kekuning-kuningan. Peka terhadap cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam dimetilformamida dan dalam asam asetat glasial; sukar larut dalam metanol; sangat sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam aseton, etanol, kloroform, eter, dan etil asetat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Famotidin BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 25 µg per ml dalam larutan dapar fosfat yang dibuat dari 250 ml *asam fosfat 0,02 M* dan atur pH hingga 2,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P (1:10)*, encerkan dengan air hingga 500 ml menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Famotidin BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada tekanan antara 1 - 5 mmHg pada suhu 80° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran etil asetat *P*-metanol *P*-toluen *P*-amonium hidroksida *P (40:25:20:2)*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml *metanol P*, kocok selama 10 menit. Tambahkan 0,1 ml *asam asetat glasial P*, aduk hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Famotidin BPF1*, larutkan dalam campuran *metanol P*-*asam asetat glasial P (100:1)*, hingga kadar 0,2 mg per ml.

Larutan baku 2 Encerkan *Larutan baku 1* dengan campuran *metanol P*-*asam asetat glasial P (100:1)* hingga kadar 65 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm, keringkan dengan uap nitrogen. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng,

dan biarkan kering di udara. Amati bercak dibawah cahaya ultraviolet 254 nm, dan bandingkan intensitas bercak lain yang diperoleh dari *Larutan uji* dengan bercak dari *Larutan baku*; ukuran bercak lain dari kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,3%); dan jumlah intensitas bercak lain yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku 1* (1,0%).

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>Metode IV Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 80 ml asam asetat glasial P. Titrasi dengan larutan asam perklorat 0,1 N LV, menggunakan sistem elektroda anhidrat yang sesuai. Larutan elektrolit dalam air yang terkandung dalam elektroda harus diganti, dibersihkan hingga kering dan diisi dengan litium perklorat 0,1 N dalam asam asetat anhidrat P. Lakukan penetapan blangko dan buat koreksi jika perlu.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 16,87 mg $C_8H_{15}N_7O_2S_3$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

TABLET FAMOTIDIN

Famotidine Tablet

Tablet Famotidin mengandung Famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Famotidin BPFi*; lakukan pengeringan pada tekanan 1-5 mmHg pada suhu 80° selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran etil asetat P-metanol P-toluen P-amonium hidroksida P (40:25:20:2).

Larutan baku Timbang sejumlah *Famotidin BPFi*, larutkan dalam asam asetat glasial P hingga kadar 4 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 40 mg famotidin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dalam asam asetat glasial P dengan cara sonikasi, encerkan dengan asam asetat glasial P sampai tanda, dan sentrifus untuk memperoleh larutan jernih.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi silika gel P setebal 0,25 mm, biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam

bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama lebih kurang 1 jam sebelum digunakan, biarkan merambat lebih kurang 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah sinar ultraviolet 254 nm; harga R_f dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan puncak utama kromatogram *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml dapar fosfat pH 4,50, 1 M yang dibuat dengan melarutkan 13,6 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan *Larutan Baku Famotidin BPFi* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas cemaran yang tertera pada *Tabel* dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{I}{F} \right) C \left(\frac{D}{LN} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif tiap puncak cemaran (lihat *Tabel*); *C* adalah kadar *Famotidin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah famotidin dalam mg per tablet; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; *D* adalah faktor pengenceran yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; *r_i* adalah luas puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah luas puncak famotidin dalam *Larutan baku*.

Tabel

| Waktu retensi relative | Faktor respons relatif (F) | Cemaran | Batas Cemaran (%) |
|------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------|
| 0,4 | 1,0 | Cemaran A ¹ | 1,0 |
| 0,7 | 1,0 | Cemaran B ² | 0,5 |
| 0,8 | 1,0 | Cemaran C ³ | 0,5 |
| 1,2 | 1,3 | Cemaran D ⁴ | 0,5 |

- ¹ 3-[2-(diaminometilenmino)-1,3-tiazol-4-ilmetilsulfinil]-N-sulfamoil-propanamidin.
- ² asam 3-[2-(diaminometilenmino)-1,3-tiazol-4-ilmetiltio]-propanoat.
- ³ 3-[2-(diaminometilenmino)-1,3-tiazol-4-ilmetiltio]-N-sulfamoil-propanamida.
- ⁴ 3-[2-(diaminometilenmino)-1,3-tiazol-4-ilmetiltio]-propanamida.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 13,6 g natrium asetat trihidrat P dalam 750 ml air. Tambahkan 1 ml trietilamin P, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan asam asetat glasial P dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (93:7), campur dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa P dalam 750 ml air, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan kalium hidroksida 1 N, dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan persediaan kesesuaian sistem Masukkan 10,0 mg famotidin dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 1 ml asam klorida 1 N, panaskan pada suhu 80° selama 30 menit dan dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 2 ml natrium hidroksida 0,1 N, panaskan pada suhu 80° selama 30 menit dan dinginkan hingga suhu ruang dan netralkan dengan penambahan 1 ml asam klorida 0,1 N. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 5 mg famotidin yang dilarutkan dalam 8 ml metanol P. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. [Catatan *Larutan ini stabil hingga 1 bulan*].

Larutan kesesuaian sistem Masukkan lebih kurang 1 - 1,5 ml *Larutan persediaan kesesuaian sistem* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1 ml *Pengencer* dan 1 tetes larutan hidrogen peroksida, campur. [Catatan *Buat larutan segar*].

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Famotidin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20 ml metanol P dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 200 ml *Pengencer* dan goyang untuk melarutkan tablet. Tambahkan 200 ml metanol P dan aduk secara mekanik pada 300 rpm selama 1 jam. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan saring. Encerkan secara kuantitatif sejumlah filtrat jernih dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Suhu kolom

dipertahankan pada suhu 40°. Laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan tandai puncak famotidin, puncak cemaran seperti tertera pada *Tabel*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak cemaran C dan puncak famotidin tidak kurang dari 1,3; resolusi, R, antara puncak famotidin dan cemaran D tidak kurang dari 1,3; dan faktor kapasitas, k', untuk puncak famotidin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak kurang dari 2,0%.

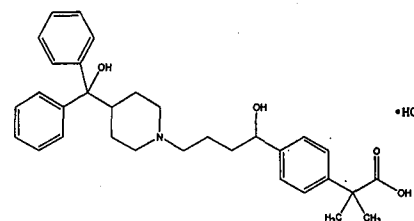
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg famotidin, C₈H₁₅N₇O₂S₃ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{D}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Famotidin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; D adalah faktor pengenceran yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; N adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya dan pada suhu ruang terkendali.

FEKSOFENADIN HIDROKLORIDA Fexofenadine Hydrochloride



Asam(±)-p-[1-Hidroksi-4-[4-(hidroksidifenilmetil) piperidino] butil] - α - metilhidratropik, hidroklorida [138452-21-8].

C₃₂H₃₉NO₄.HCl

BM 538,12

Feksofenadin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₃₂H₃₉NO₄.HCl dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Feksofenadin Hidroklorida BPF1*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A*

Feksofenadin BPFi; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Feksofenadin BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, bentuk monohidrat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Feksofenadin Hidroklorida BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

C. Menunjukkan reaksi Klorida cara A seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Air <1031> Metode Ic Bentuk monohidrat: Tidak lebih dari 0,5%. Bentuk hidrat: Antara 6,0% dan 10,0%. [Catatan Hidrat ditujukan untuk bentuk campuran dihidrat dan trihidrat dari feksofenadin hidroklorida].

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis B feksofenadin Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar amonium asetat Encerkan 2,3 ml asam asetat glasial P dengan air hingga 2000 ml air. Atur pH hingga 4,0 ± 0,1 dengan penambahan amonium hidroksida 6 N.

Fase gerak Buat campuran Dapar amonium asetat-asetonitril P (80:20). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 1,2 mg Senyawa Sejenis B Feksofenadin BPFi, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi lebih kurang 25 mg Feksofenadin Hidroklorida BPFi yang telah ditimbang saksama. Larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan baku Encerkan Larutan kesesuaian sistem secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar feksofenadin hidroklorida lebih kurang 2,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L45. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif senyawa sejenis B feksofenadin dan feksofenadin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak feksofenadin dan puncak senyawa sejenis B feksofenadin tidak kurang dari 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis B feksofenadin dalam zat dengan rumus:

$$\frac{100}{0,8} \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

0,8 adalah faktor respons relatif dari senyawa sejenis B feksofenadin terhadap feksofenadin; C_s adalah kadar Feksofenadin Hidroklorida BPFi dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml Larutan uji; r_U adalah respons puncak senyawa sejenis B feksofenadin dari Larutan uji dan r_s adalah respons puncak feksofenadin dari Larutan baku.

Senyawa sejenis A feksofenadin tidak lebih dari 0,2%; hasil urai terdekarboksilasi tidak lebih dari 0,15%; cemaran lain yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar fosfat perklorat, Pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan pembanding Gunakan Larutan uji seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan uji Gunakan Larutan uji persediaan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan uji, Larutan baku, Larutan pembanding dan Fase gerak (sebagai blangko) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A feksofenadin 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 Feksofenadin BPFi dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml Larutan uji; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A feksofenadin dari Larutan uji dan Larutan baku.

Hitung persentase hasil urai terdekarboksilasi dari [(+)-4-[1-Hidroksi-4-[4-(hidroksidifenilmetil-1-piperidinil)-butil]-isopropilbenzene], dengan waktu retensi relatif 3,2 dalam zat, dengan rumus:

$$\frac{100}{1,1} \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

1,1 adalah faktor respons relatif hasil urai terdekarboksilasi terhadap feksofenadin; C_s adalah kadar Feksofenadin Hidroklorida BPFi dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml Larutan uji; r_U adalah respons puncak hasil urai terdekarboksilasi dari Larutan uji dan r_s adalah respons puncak feksofenadin dari Larutan baku. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml Larutan pembanding; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml Larutan uji; r_i adalah respons puncak cemaran lain dalam Larutan uji; r_s adalah respons puncak feksofenadin dalam Larutan pembanding.

Klorida Tidak kurang dari 6,45% dan tidak lebih dari 6,75% dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 50 ml metanol P. Titrasi dengan perak nitrat 0,1 N LV, tentukan titik akhir secara potensiometri seperti tertera pada *Titrimetri* <711>.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 3,545 mg klorida

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat perklorat Larutkan 6,64 g natrium fosfat monobasa P dan 0,84 g natrium perklorat P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 2,0 dengan penambahan asam fosfat P.

Pengencer Campuran asetonitril P-Dapar fosfat perklorat (50:50).

Fase gerak Buat campuran **Dapar fosfat perklorat-asetonitril P** (65:35). Saring dan awaudarakan. Tambahkan 3 ml trietilamin P pada tiap 1 liter campuran. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Feksofenadin Hidroklorida BPFi dan Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFi, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,06 mg per ml dan 0,005 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Pipet 3 ml Larutan uji persediaan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak

sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 0,06 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L11. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak feksofenadin dan senyawa sejenis A feksofenadin tidak kurang dari 10; faktor ikutan puncak feksofenadin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang feksofenadin dan senyawa sejenis A feksofenadin berturut-turut tidak lebih dari 2,0% dan 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$833,3C \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Feksofenadin 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 rapat tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkontrol.

Penandaan Pada etiket harus dinyatakan jika dalam bentuk hidrat.

KAPSUL FEKSOFENADIN HIDROKLORIDA Fexofenadine Hydrochloride Capsule

Kapsul Feksofenadin Hidroklorida mengandung Feksofenadin Hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Feksofenadin Hidroklorida BPFi; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. **Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFi**; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 60 mg feksofenadin hidroklorida, masukkan ke dalam tabung tertutup. Tambahkan 10 ml campuran

asetonitril *P*-metanol *P* (10:1), kocok sampai terdispersi. Diamkan. Pisahkan, saring dan kumpulkan beningan dalam gelas piala yang sesuai. Uapkan pelarut menggunakan aliran nitrogen *P* sampai hampir kering dengan sedikit pemanasan menggunakan pemanas yang sesuai (tangas uap atau lempeng pemanas suhu rendah). Saat masih hangat, tambahkan 5 ml air dan 5 tetes asam klorida encer *P* dan aduk untuk mempercepat pengendapan. Dinginkan dalam tangas es selama lebih kurang 30 menit. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas 10 -15 μm . Keringkan endapan dalam oven pada suhu 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah endapan yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Feksofenadin Hidroklorida BPF1.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu : 15 dan 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$ yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Larutkan 1,0 g natrium monobasa fosfat *P*, 0,5 g natrium perklorat *P* dan 0,3 ml asam fosfat *P* dalam 300 ml air.

Fase gerak Buat campuran asetonitril *P*-Dapar (700:300). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPF1, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,44 mg per ml. [Catatan Jika perlu gunakan sejumlah kecil asam asetat glasial *P*, tidak lebih dari 5% dari volume total untuk melarutkan Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPF1].

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah volume Larutan kesesuaian sistem persediaan ke dalam labu tentukur yang berisi sejumlah Feksofenadin Hidroklorida BPF1 yang ditimbang saksama. Encerkan dengan air hingga kadar Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPF1 dan Feksofenadin Hidroklorida BPF1 berturut-turut lebih kurang 0,01 mg per ml dan 0,06 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Feksofenadin Hidroklorida BPF1, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,07 mg per ml. [Catatan Jika perlu gunakan sejumlah kecil metanol *P*, tidak lebih dari 0,5% dari volume total, untuk melarutkan Feksofenadin Hidroklorida BPF1].

Larutan uji Gunakan sejumlah volume alikuot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih

kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem dan rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, *R*, antara puncak feksofenadin dan puncak senyawa sejenis A feksofenadin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah feksofenadin hidroklorida, $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 15 menit dan 45 menit harus larut berturut-turut tidak kurang dari 50% dan 75 % (Q) $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi Uji Disolusi 2.

Media disolusi, Alat, Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem persediaan, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada Uji 1.

Waktu : 45 menit

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A feksofenadin tidak lebih dari 0,4%; hasil urai terdekarboksilasi tidak lebih dari 0,2%; cemaran lain yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,2%; dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar fosfat perklorat, Pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Feksofenadin Hidroklorida.

Larutan pembanding Gunakan Larutan uji seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan uji Gunakan Larutan uji persediaan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A feksofenadin dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar

feksofenadin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A feksofenadin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase hasil urai terdekarboksilasi dari [(+)-4-[1-Hidroksi-4-[4-(hidroksidifenilmetil-1-piperidinil]-butil]-isopropilbenzen], dengan waktu retensi relatif 3,2; dalam zat dengan rumus:

$$\frac{100}{1,1} \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

1,1 adalah faktor respons relatif hasil urai terdekarboksilasi terhadap feksofenadin; C_S adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak hasil urai terdekarboksilasi dalam *Larutan uji* dan r_S respons puncak feksofenadin dalam *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam feksofenadin hidroklorida dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_R}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_R} \right)$$

C_R adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml *Larutan pembandingan*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak cemaran lain dari *Larutan uji*; r_R adalah respons puncak feksofenadin dari *Larutan pembandingan*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat perklorat, Pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Feksofenadin Hidroklorida*.

Larutan uji persediaan Timbang tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan 50 mg feksofenadin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 40 ml *Pengencer*, kocok secara mekanik selama 60 menit dan sonikasi lebih kurang 2 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 3 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* 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 feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$833,3C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Feksofenadin 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 rapat tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika menggunakan *Uji 1*.

TABLET FEKSOFENADIN HIDROKLORIDA
Fexofenadine Hydrochloride Tablet

Tablet Feksofenadin Hidroklorida mengandung Feksofenadin Hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembandingan *Feksofenadin Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg feksofenadin hidroklorida, masukkan ke dalam tabung tertutup, tambahkan 10 ml campuran *asetonitril P-metanol P (10:1)*, kocok menggunakan alat vortex selama 1 - 2 menit untuk mendispersikan. Diamkan larutan selama 10 menit atau sentrifus selama 2 - 3 menit. Saring larutan ke dalam gelas piala 50 ml menggunakan penyaring politetrafluoroetilen dengan porositas 0,45 µm. Uapkan larutan hingga 0,5 ml menggunakan aliran *nitrogen P* dengan sedikit pemanasan pada suhu tidak lebih dari 75°. Tambahkan 5 ml air dan 5 tetes *asam klorida encer LP*, aduk untuk mempercepat terbentuknya endapan. Dinginkan di dalam tangas es lebih kurang 30 menit. Saring larutan melalui penyaring kaca masir dengan porositas 10 - 15 µm. Keringkan endapan dalam oven pada suhu 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kaliun bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Feksofenadin Hidroklorida BPFi* yang diperlakukan sama menggunakan lebih kurang 60 mg.

B. 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 asam klorida 0,001 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu : 10 dan 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada Uji 1 Disolusi dalam Kapsul feksofenadin hidroklorida.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Feksofenadin Hidroklorida BPF1, larutkan dan encerkan dengan media disolusi hingga diperoleh kadar seperti pada Larutan uji. [Catatan Gunakan sejumlah kecil metanol P, tidak lebih dari 0,5% dari volume total untuk membantu melarutkan feksofenadin hidroklorida].

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPF1, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,44 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam vial dan tambahkan 40 ml Larutan baku. [Catatan Gunakan sejumlah kecil asam asetat P, tidak lebih dari 5% dari volume total untuk membantu melarutkan senyawa sejenis A feksofenadin].

Larutan uji Gunakan sejumlah volume alikuot yang telah disaring melalui penyaring serat kaca dengan porositas 0,45µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak feksofenadin dan puncak senyawa sejenis A feksofenadin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (sehingga kolom mengandung 2 - 3 µg feksofenadin hidroklorida) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, yang terlarut dengan rumus:

$$CD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Feksofenadin Hidroklorida BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; D adalah faktor pengenceran dalam pembuatan Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 10 menit dan 30 menit harus larut berturut-turut tidak kurang dari 60% dan 80% (Q) $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi Uji Disolusi 2.

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,001 N.

Alat tipe 2: 50 rpm, gunakan dayung yang tangkainya dilapisi teflon.

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Larutkan 7,0 g amonium asetat P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam asetat glasial P.

Fase gerak Buat campuran Dapar-asetonitril P (3:2). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 20 mg Feksofenadin Hidroklorida BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 3 ml metanol P dan encerkan dengan Media disolusi sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 15 ml Larutan baku 1 ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Media disolusi sampai tanda.

Larutan baku 3 Pipet 7,5 ml Larutan baku 1 ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Media disolusi sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah volume alikuot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 259 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L11. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan, tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah 30 µl Larutan baku 2 dan 3 serta 10 µl Larutan baku 1 dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak feksofenadin. Hitung persentase feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_S}{L} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) 100$$

900 adalah volume Media disolusi dalam ml; C_S adalah kadar Feksofenadin hidroklorida BPF1 dalam mg per ml Larutan baku yang sesuai; L adalah jumlah feksofenadin hidroklorida dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan baku dan Larutan uji dan 100 adalah faktor konversi untuk persentase. [Catatan Untuk perhitungan, gunakan Larutan baku yang respons puncaknya paling mendekati respons puncak Larutan uji].

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A feksofenadin tidak lebih dari 0,4%; hasil urai terdekarboksilasi tidak lebih dari 0,15%;cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan uji persediaan dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan sensitifitas Pipet 4 ml *Larutan baku persediaan*, ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 6 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan senyawa sejenis Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Feksofenadin Hidroklorida BPF1*, larutan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku Encerkan *Larutan senyawa sejenis dan Larutan baku persediaan* dalam *Fase gerak* hingga kadar feksofenadin hidroklorida dan senyawa sejenis A feksofenadin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,015 dan 0,0045 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitifitas*, rekam kromatogram seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif pada penyuntikan ulang senyawa sejenis A feksofenadin dan feksofenadin berturut-turut lebih kurang 1,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak feksofenadin dan puncak senyawa sejenis A feksofenadin tidak kurang dari 7; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk feksofenadin dan senyawa sejenis A feksofenadin berturut-turut tidak lebih dari 2,0% dan 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku, Larutan uji persediaan dan Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A feksofenadin dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CD}{NL} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar senyawa sejenis A feksofenadin dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah pengenceran dari *Larutan uji persediaan* dalam ml; *r_i* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A feksofenadin dalam *Larutan uji persediaan dan Larutan baku*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*

persediaan; *L* adalah kadar feksofenadin hidroklorida dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket. Hitung persentase hasil urai terdekarboksilasi dari [(+)-4-[1-Hidroksi-4-[4-(hidroksidifenilmetil-1-piperidinil)-butil]-isopropilbenzen], dengan waktu retensi relatif 6,7 dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CD}{NLF} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah pengenceran dari *Larutan uji persediaan* dalam ml; *r_i* adalah respons puncak hasil urai terdekarboksilasi dalam *Larutan uji persediaan*; *r_s* adalah respons puncak feksofenadin dalam *Larutan baku*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji persediaan*; *L* adalah kadar feksofenadin hidroklorida dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket dan *F* adalah faktor respons relatif untuk hasil urai terdekarboksilasi dan semua cemaran yang diketahui maupun yang tidak diketahui berturut-turut 1,1 dan 1,0.

Hitung persentase cemaran lain dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{Dr_s + r_u} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran yang tidak diketahui dalam *Larutan uji persediaan*; *D* adalah pengenceran dari *Larutan uji persediaan* dalam ml; *r_s* adalah respons puncak feksofenadin dalam *Larutan uji*; *r_u* adalah jumlah respons puncak cemaran yang tidak diketahui dalam *Larutan uji persediaan*. Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan asam Encerkan 17 ml *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1000 ml. Encerkan 100 ml larutan ini dengan air hingga 1000 ml.

Dapar Encerkan 15 ml campuran *asetonitril P-trietilamin P (1:1)* dengan *Larutan asam* hingga 1000 ml. Atur pH hingga 5,25 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Campuran *asetonitril P- Larutan asam (75:25)*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P (64:36)*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Feksofenadin Hidroklorida BPF1*, larutan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan baku Ukur saksama sejumlah volume *Larutan baku persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan asam* (setara dengan lebih kurang 20% dari total volume labu tentukur) dan kocok secara mekanik dengan kecepatan tinggi selama lebih kurang 30 menit atau sampai terdispersi halus. Tambahkan *asetonitril P* (setara dengan lebih kurang 80% dari total volume labu ukur) dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 60 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring membran politetrafluoroetilen dengan porositas 0,45 μm atau lebih kecil. Encerkan filtrat secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,018 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg feksofenadin hidroklorida, $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

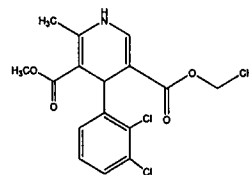
$$\left(\frac{CD}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran dari *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika menggunakan *Uji 1*.

FELODIPIN Felodipine



(±)-*Etil metil*-(2,3-diklorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridin dikarboksilat [72509-76-3; 86189-69-7]
 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ BM 384,26

Felodipin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; kuning pucat sampai kuning.

Kelarutan Mudah larut dalam aseton dan dalam metanol; sangat sukar larut dalam heptan; tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Felodipin BPF1*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Warna larutan Tidak lebih dari 0,2; buat larutan dalam *metanol P* dengan kadar 20 mg per ml: Tetapkan serapan secara spektrofotometri dalam sel 5-cm pada panjang gelombang 440 nm dan gunakan *metanol P* sebagai blangko.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Felodipin BPF1*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak utama *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 40 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Biarkan larutan uji tereluasi selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi felodipin. Rekam kromatogram dan ukur luas puncak cemaran. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam felodipin yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 6,9 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 400 ml air pada labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 8,0 ml *asam fosfat 1 M*, encerkan dengan air sampai tanda. Campur larutan ini dengan *asetonitril P-metanol P (40:40:20)*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan resolusi Larutkan 150 mg felodipin dalam campuran 25 ml *butil alkohol tersier P* dan 25 ml *asam perklorat 1 N*, tambahkan 10 ml *serium sulfat 0,1 M*, campur dan biarkan selama 15 menit. Tambahkan 3,5 ml *natrium hidroksida 10 N* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 2 N*. Kocok campuran dengan 25 ml *metilen klorida P* dalam corong pisah. Tuang lapisan bawah, dan uapkan diatas tangas air sampai kering dengan dialiri nitrogen. Larutkan 10 mg residu (hasil oksidasi felodipin) dan 5 mg *Felodipin BPF1* dalam *Fase gerak*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 100 ml dan campur. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Felodipin BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml. [Catatan *Larutan ini dibuat segera sebelum analisa.*]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. [Catatan *Larutan ini dibuat segera sebelum analisa.*]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 5,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. Suntikkan 20 µl *Larutan resolusi* ke dalam kromatograf dan atur sensitivitas sistem hingga tinggi dua puncak pada kromatogram tidak kurang dari 20% dari skala penuh

rekorder; resolusi, R , antara puncak pertama (hasil okdidasi felodipin) dan puncak ke dua (felodipin) tidak kurang dari 2,5.

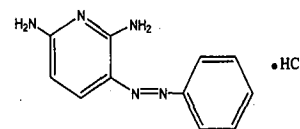
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg felodipin, $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Felodipin 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 Simpan dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkendali.

FENAZOPIRIDIN HIDROKLORIDA Phenazopyridine Hydrochloride



2,6-Diamino-3-(fenilazo) piridin monohidroklorida
[136-40-3]

$C_{11}H_{11}N_5.HCl$

BM 249,70

Fenazopiridin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{11}H_{11}N_5.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; merah muda, atau merah tua sampai lembayung tua; tidak berbau atau agak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 235°, disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam etanol, dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Fenazopiridin Hidroklorida BPF1*; lakukan pengeringan pada 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

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 *Fenazopiridin Hidroklorida BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 200.000) dalam campuran *asam sulfat P* dan *etanol P* (1 dalam 360) menunjukkan maksimum dan minimum

pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fenazopiridin Hidroklorida BPF1*.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan uji Timbang saksama dan larutkan zat uji dalam *etanol P* hingga kadar 0,2 mg per ml. Pindahkan 10 ml larutan ini ke dalam gelas ukur bersumbat kaca 100 ml, tambahkan *kloroform P* hingga 100 ml.

Larutan baku Timbang saksama dan larutkan *Fenazopiridin Hidroklorida BPF1* dalam media yang sama hingga kadar 0,02 mg per ml.

Fase gerak Campuran *kloroform P-etil asetat P-metanol P* (85:10:5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara, semprot tipis-tipis dengan *asam klorida 2 N*; harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Zat tidak larut air Tidak lebih dari 0,1 %; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, larutkan dalam 200 ml air, panaskan hingga mendidih, kemudian panaskan dalam wadah tertutup di atas tangas uap selama 1 jam. Saring melalui penyaring kaca masir berpori halus yang telah ditara, cuci dengan air, keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Larutkan zat dalam *etanol P* hingga kadar 2,0 mg per ml.

Larutan baku Larutan *Fenazopiridin Hidroklorida BPF1* dalam *etanol P* dengan kadar berturut-turut 0,04 mg; 0,02 mg; dan 0,01 mg per ml.

Fase gerak Campuran *kloroform P-etil asetat P-metanol P* (85:10:5).

Penampak bercak *Asam klorida 5 N*.

Penetapan kadar

Asam sulfat etanol Buat campuran *asam sulfat P-etanol P* (1 dalam 360).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenazopiridin Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam *Campuran asam sulfat etanol* hingga kadar 5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan lebih kurang 100 ml *Asam sulfat etanol*, panaskan

perlahan-lahan di atas tangas air selama 10 menit, kocok sampai larut, dinginkan sampai suhu kamar, encerkan dengan *Asam sulfat etanol* sampai tanda.

Enceran larutan uji 1 Pipet 10 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Asam sulfat etanol* sampai tanda.

Enceran larutan uji 2 Pipet 5 ml *Enceran Larutan uji 1* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Asam sulfat etanol* sampai tanda.

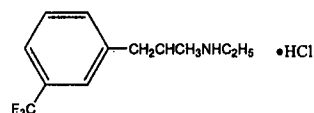
Prosedur Ukur serapan *Enceran larutan uji 2* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum 390 nm, gunakan *Asam sulfat etanol* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg *fenazopiridin hidroklorida*, $C_{11}H_{11}N_5.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$20C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenazopiridin Hidroklorida BPF1* 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.

FENFLURAMIN HIDROKLORIDA Phenfluramine Hydrochloride



Etil(α-metil-3-trifluorometil fenetil) amina hidroklorida [404-82-0]

$C_{12}H_{16}F_3N.HCl$

BM 267,7

Fenfluramin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{16}F_3N.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Fenfluramin Hidroklorida BPF1*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kaliun bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenfluramin Hidroklorida BPF1*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan uji Campuran *kloroform P* yang mengandung zat uji 1%.

Larutan baku Campuran *kloroform P* yang mengandung *Fenfluramin Hidroklorida BPF1* 1%.

Fase gerak Campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (200:3).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *silika gel G* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan menguap, dan semprot lempeng dengan *kalium iodobismulat LP*: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

C. Memberikan reaksi Klorida cara A dan seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> 168° sampai 172°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1,0 g.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Etil (α -metil-4-trifluorometilfenetil)amina Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *N,N*-dietil-anilina *P*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 0,01%.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 8 mg *Fenfluramin Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam 100 ml air, tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P* 20%, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*, saring dan uapkan kumpulan ekstrak sampai kering dengan dialiri *nitrogen P*, larutkan sisa dalam 10 ml *Larutan baku internal*.

Larutan uji I Timbang saksama lebih kurang 400 mg, larutkan dalam 100 ml air, lanjutkan seperti tertera pada larutan baku mulai dari "tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P* 20%" kecuali larutkan sisa dalam 10 ml *kloroform P*.

Larutan uji II Timbang saksama lebih kurang 400 mg larutkan dalam 100 ml air, lanjutkan seperti tertera pada larutan baku mulai dari "tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P* 20%".

Prosedur suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku*, *Larutan uji I* dan *Larutan uji II* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2,75 m x 4 mm berisi bahan pengisi 10% fase diam senyawa *polietilen glikol P* (sebaiknya *Carbowax 20 M*) dan larutan *kalium hidroksida P* 2% pada partikel penyangga tanah diatome cuci asam 80 - 100 mesh. Pertahankan suhu kolom dan detektor berturut-turut pada 135° dan 200°. Efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis per meter, ditetapkan menggunakan puncak baku internal

dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku*. Pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji I*, puncak etil (α -metil-4-trifluorometilfenetil) amina muncul segera setelah puncak utama. Pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji II* perbandingan luas puncak etil (α -metil-4-trifluorometilfenetil) amina terhadap puncak baku internal tidak lebih besar dari perbandingan luas puncak fenfluramin terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam sejumlah *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 26,77 mg $C_{12}H_{16}F_3N.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET FENFLURAMIN HIDROKLORIDA Phenfluramine Hydrochloride Tablet

Tablet Fenfluramin Hidroklorida mengandung Fenfluramin Hidroklorida, $C_{12}H_{16}F_3N.HCl$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenfluramin Hidroklorida BPF1*.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg fenfluramin hidroklorida, campur dengan 10 ml *kloroform P*, saring.

Larutan baku Campuran *Fenfluramin Hidroklorida BPF1* 1% dalam *kloroform P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (200:3).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot lempeng dengan *kalium iodobismulat encer LP*: Harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Serbuk tablet memberikan reaksi Klorida cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Etil (α -metil-4-trifluorometilfenetil) amin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *N,N*-dietyl-anilina *P*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 0,01%.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 8 mg *Fenfluramin Hidroklorida BPF*, larutkan dalam 100 ml air, tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P 20%*, ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*, saring dan uapkan kumpulan ekstrak sampai kering dengan dialiri *nitrogen P*, larutkan sisa dalam 10 ml *Larutan baku internal*.

Larutan uji I Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 250 mg fenfluramin hidroklorida, kocok dengan 200 ml air selama 1 jam, saring dan tambahkan air hingga 250 ml. Ambil 100 ml larutan ini dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan baku* mulai dari "tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P 20%*", kecuali larutkan sisa dalam 2,5 ml *kloroform P*.

Larutan uji II Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji I*, kecuali larutkan sisa dalam 2,5 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2,75 m x 4 mm berisi 10% fase diam senyawa polietilen glikol (sebaiknya Carbowax 20 M) dan larutan *kalium hidroksida P 2%* pada partikel penyangga tanah diatome dengan ukuran 80 sampai 100 mesh yang telah dicuci dengan asam. Pertahankan suhu kolom dan detektor berturut-turut pada 135° dan 200°.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku*, *Larutan uji I* dan *Larutan uji II* ke dalam kromatograf. Efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis per meter, ditetapkan menggunakan puncak baku internal dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku*. Pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji I*, puncak etil (α -metil-4-trifluorometilfenetil) amin muncul segera setelah puncak utama. Pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji II* perbandingan luas puncak etil (α -metil-4-trifluorometilfenetil) amin terhadap puncak baku internal tidak lebih besar dari perbandingan luas puncak fenfluramin terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *n-tetra-dekana P*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 0,4%.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Fenfluramin Hidroklorida BPF*, larutkan dalam 100 ml air, tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P 20%*, ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*, saring dan uapkan kumpulan ekstrak sampai kering

dengan dialiri *nitrogen P*, larutkan sisa dalam 10 ml *Larutan baku internal*.

Larutan uji I Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 250 mg fenfluramin hidroklorida, kocok dengan 200 ml air selama 1 jam, saring dan tambahkan air hingga 250 ml. Ambil 100 ml larutan ini, tambahkan 10 ml larutan *kalium hidroksida P 20%* dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai "ekstraksi empat kali, tiap kali dengan", kecuali larutkan sisa dalam 10 ml *kloroform P*.

Larutan uji II Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji I*, kecuali larutkan sisa dalam 10 ml *Larutan baku internal*.

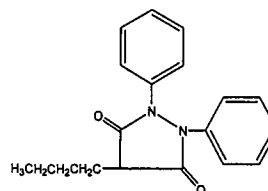
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam penetapan *Etil(α -metil-4-trifluorometilfenetil) amin*. Hitung jumlah dalam mg fenfluramin, $C_{12}H_{16}F_3N.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan.

$$25C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenfluramin hidroklorida BPF* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fenfluramin hidroklorida terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FENILBUTASON Phenylbutazone



4-Butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidinadion [50-33-9]
 $C_{19}H_{20}N_2O_2$ BM 308,37

Fenilbutason mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{20}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau agak putih; tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam aseton dan eter; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Fenilbutason BPF*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara di bawah tekanan

30±10 mmHg pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fenilbutason BPFi.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam larutan natrium hidroksida P (1 dalam 2500) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Fenilbutason BPFi; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada serapan panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 104° dan 107°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan 30±10 mmHg pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,007%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat, didihkan dengan 60 ml air selama 5 menit, dinginkan, saring. Pada 30 ml filtrat tambahkan 1 ml asam nitrat 2 N dan 1 ml perak nitrat LP: filtrat tidak lebih keruh dibandingkan kekeruhan yang diberikan oleh 0,10 ml asam klorida 0,02 N.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan 30 ml filtrat yang diperoleh dari Uji batas klorida yang ditambahkan 2 ml barium klorida LP: filtrat tidak lebih keruh dari kekeruhan yang diberikan oleh 0,10 ml asam sulfat 0,02 N.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bjp.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar secara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar asetat Larutkan 2,72 g natrium asetat P dalam gelas piala 1000 ml menggunakan lebih kurang 700 ml air. Atur pH hingga 4,1 dengan asam asetat glasial P, saring melalui penyaringan 0,5 µm, encerkan dengan air yang telah disaring hingga 1000 ml.

Fase gerak Campur 440 ml asetonitril P dengan 560 ml *Dapar asetat* dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 300 mg desoksikortikosteron asetat, larutkan dalam 200 ml asetonitril P, campur.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Fenilbutason BPFi tambahkan asetonitril P, sonikasi

sampai larut, encerkan secara kuantitatif dan bertingkat dengan asetonitril P hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 8 jam setelah pembuatan.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 140 mg zat, larutkan dengan 75 ml asetonitril P dalam labu tentukur 100-ml, sonikasi sampai larut. Encerkan dengan asetonitril P sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda dan campur. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 8 jam setelah pembuatan.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dan pra kolom berisi bahan pengisi L2. Laju alir lebih kurang 2,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku internal* 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 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif desoksikortikosteron asetat dan fenilbutason berturut-turut adalah 1,0 dan 0,7. Hitung jumlah dalam mg fenilbutason, C₁₉H₂₀N₂O₂, yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Fenilbutason BPFi dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fenilbutason terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET FENILBUTASON Phenylbutazone Tablet

Tablet Fenilbutason mengandung Fenilbutason, C₁₉H₂₀N₂O₂, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Fenilbutason BPFi; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan 30±10 mmHg pada 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan ke dalam Erlenmeyer 250 ml sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 500 mg fenilbutason, tambahkan 100 ml heksan P dan refluks campuran selama 15 menit. Saring campuran dalam keadaan panas dan biarkan filtrat sampai dingin. Pisahkan hablur yang terbentuk melalui penyaringan, keringkan dalam hampa udara pada 80° selama 30 menit: fenilbutason yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi A* seperti tertera pada *Fenilbutason*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml cairan usus buatan LP (tanpa enzim).

Alat tipe I: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₉H₂₀N₂O₂ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Fenilbutason BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm.

Toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) C₁₉H₂₀N₂O₂ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 60 ml metanol P, kocok secara mekanik lebih kurang 20 menit atau sampai tablet hancur sempurna. Encerkan dengan metanol P sampai tanda, saring, buang 10 ml filtrat pertama. Encerkan sejumlah volume filtrat yang telah diukur secara saksama dengan larutan natrium hidroksida P (1 dalam 2500) hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan baku Buat larutan *Fenilbutason BPFi* dalam metanol P dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan larutan natrium hidroksida P (1 dalam 2500) hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 10 µg per ml

Prosedur Ukur secara berurutan serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm, gunakan larutan natrium hidroksida P (1 dalam 2500) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg fenilbutason, C₁₉H₂₀N₂O₂, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah fenilbutason dalam mg yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Fenilbutason BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar tablet fenilbutason dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Asetat, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenilbutason*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk, setara lebih kurang 500 mg fenilbutason, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Pipet 50 ml air ke dalam labu tentukur tersebut, kocok secara mekanik selama 15 menit, tambahkan lebih kurang 120 ml asetonitril P dan sonikasi hingga bagian yang tidak larut terdispersi menjadi partikel halus. Kocok secara mekanik selama 20 menit, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda dan sentrifus. Pipet 7 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm, buang beberapa ml filtrat pertama. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 8 jam dari pembuatannya.]

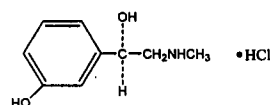
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenilbutason*. Hitung jumlah dalam mg fenilbutason, C₁₉H₂₀N₂O₂, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$1786 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenilbutason BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fenilbutason terhadap baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FENILEFRIN HIDROKLORIDA
Phenylephrine Hydrochloride



(-)-*m*-Hidroksi- α -[(metilamino)metil] benzil alkohol hidroklorida [61-76-7]

C₉H₁₃NO₂.HCl

BM 203,67

Fenilefrin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,5% C₉H₁₃NO₂.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Kristal putih atau praktis putih; tidak berbau; berasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan etanol.

Baku pembanding *Fenilefrin Hidroklorida BPF*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Fenilefrin Hidroklorida BPF*.

B. Larutan zat (1 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Jarak lebur <1021> Antara 140° dan 145°.

Rotasi jenis <1081> Antara -42° dan -47,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan 500 mg per 10 ml dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,20%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 50 mg zat dalam 25 ml air, larutan tidak lebih keruh dari 0,10 ml *asam sulfat 0,020 N* yang diperlakukan sama.

Keton Larutkan 200 mg zat dalam 1 ml air, tambahkan 2 tetes *natrium nitroferisianida LP*, 1 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 0,6 ml *asam asetat glasial P*; warna larutan yang terjadi tidak lebih tua dari warna larutan pembanding yang mengandung 1 ml *aseton P encer* (1 dalam 2000).

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Penampak bercak 1 Larutan jenuh *p-nitrobenzendiazonium tetrafluoroborat P*.

Penampak bercak 2 Larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenilefrin Hidroklorida BPF*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut 500; 250; 100 dan 50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah *fenilefrin hidroklorida*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Fase gerak n-butanol P-air-asam format P (7:2:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara panas. Amati lempeng di bawah

cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Semprot lempeng *Penampak bercak 1* kemudian dengan *Penampak bercak 2*. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku* dan *Enceran Larutan baku*. Jumlah intensitas bercak lain *Larutan uji* setara dengan tidak lebih dari 1,0% senyawa sejenis dan tidak satupun cemaran lebih dari 0,5%.

Kandungan klorida Tidak kurang dari 17,0% dan tidak lebih dari 17,7%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 5 ml air. Tambahkan 5 ml *asam asetat glasial P* dan 50 ml *metanol P* kemudian *eosin Y LP*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

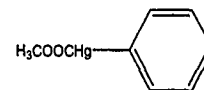
Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 3,545 mg klorida

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu iodium, larutkan dalam 20 ml air, tambahkan 50,0 ml *brom 0,1 N LV* dan 5 ml *asam klorida P*, segera tutup, kocok dan biarkan 15 menit. Masukkan segera 10 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 10), biarkan selama 5 menit, kocok hati-hati, buka, bilas tutup dan leher labu dengan sedikit air langsung ke dalam labu. Titrasi iodium yang bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, pada saat mendekati titik akhir tambahkan 3 ml *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml brom 0,1 N setara dengan 3,395 mg C₉H₁₃NO₂.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

FENILMERCURI ASETAT
Fenilraksa(II) Asetat
Phenylmercury(II) Acetate



(*Asetato*) *fenilraksa(II)* [62-38-4]
C₈H₈HgO₂

BM 336,74

Fenilraksa(II) Asetat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₈H₈HgO₂.

Pemerian Serbuk hablur atau prisma atau lempeng tipis; putih hingga krem; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam aseton.

Identifikasi

A. Pada 100 mg zat tambahkan 0,5 ml *asam nitrat P*, hangatkan perlahan-lahan sampai berwarna coklat tua dan encerkan dengan air hingga 10 ml: terjadi nitrobenzen yang berbau khas.

B. Pada 100 mg zat tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P* dan 1 ml *etanol P*, hangatkan: terjadi etil asetat yang berbau khas.

C. Tambahkan beberapa tetes *natrium sulfida LP* pada 5 ml larutan jenuh zat dalam air: terbentuk endapan putih, bila dididihkan dan didiamkan, berubah menjadi hitam.

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 153°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Garam raksa dan Logam berat Panaskan lebih kurang 100 mg zat dengan 15 ml air, dinginkan dan saring. Tambahkan beberapa tetes *natrium sulfida LP* ke dalam filtrat: endapan yang terbentuk tidak segera berwarna.

Senyawa benzen poliraksa Tidak lebih dari 1,5%; kocok 2 g zat dengan 100 ml *aseton P* dan saring. Cuci sisa secara bertahap dengan 50 ml *aseton P*, keringkan sisa pada suhu 105° selama 1 jam dan timbang: bobot sisa tidak lebih dari 30 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukan ke dalam labu 100 ml, tambahkan 15 ml air, 5 ml *asam format P* dan 1 g *serbuk zink P*, refluks selama 30 menit. Dinginkan, saring, cuci kertas saring dan amalgam dengan air hingga air cucian tidak lagi bereaksi asam terhadap *lakmus P*. Larutkan amalgam dengan 40 ml *asam nitrat 8 N*. Panaskan larutan di atas tangas uap selama 3 menit dan tambahkan 500 mg *urea P* dan *kalium permanganat LP* secukupnya sampai terjadi warna merah muda yang stabil. Dinginkan, tambahkan *hidrogen peroksida LP* sampai warna hilang, tambahkan 1 ml *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap ml *amonium tiosianat 0,1 N*
setara dengan 16,84 mg $C_8H_8HgO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FENILMERKURI NITRAT

Fenilraksa(II) Nitrat

Phenylmercury(II) Nitrate

Nitratofenilraksa(II) [55-68-5]

$C_{12}H_{11}Hg_2NO_4$

BM 634,45

Fenilraksa(II) Nitrat adalah campuran Fenilraksa(II) Nitrat dan Fenilraksa(II) Hidroksida. Mengandung tidak kurang dari 87,0% dan tidak lebih dari 87,9% ion

fenilraksa(II) ($C_6H_5Hg^+$) dan tidak kurang dari 62,75% dan tidak lebih dari 63,50% raksa(II) (Hg).

Pemerian Serbuk hablur; putih; dipengaruhi oleh cahaya. Larutan jenuh memberikan reaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan gliserin; lebih mudah larut dengan adanya asan nitrat atau alkali hidroksida.

Identifikasi

A. Pada 100 mg zat tambahkan 3 ml *asam sulfat P*: campuran berwarna kuning dan berbau khas nitrobenzen.

B. Pada 5 ml larutan jenuh zat tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N*: terbentuk endapan putih.

C. Pada 5 ml larutan jenuh zat tambahkan 5 ml *amonium sulfida LP*: dalam keadaan dingin tidak terjadi reaksi, tetapi pada pemanasan di dalam tangas air yang mendidih selama 10 menit, terbentuk endapan hitam.

Jarak lebur <1021> Antara 175° dan 185°.

Sisa pemijaran <311> Tidak lebih dari 0,1%.

Ion raksa(II) Pada 5 ml larutan jenuh zat tambahkan 5 ml *natrium hidroklorida 1 N*: tidak terbentuk endapan kuning (ion raksa(II)) dan larutan tidak menjadi gelap (ion raksa(I)).

Penetapan kadar ion fenilraksa(II) Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, larutan dalam 90 ml air dan 10 ml *asam nitrat P*. Tambahkan 2 ml *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,05 N*.

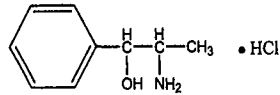
Tiap ml *amonium tiosianat 0,05 N*
setara dengan 13,88 mg ion fenilraksa(II) $C_6H_5Hg^+$

Penetapan kadar raksa(II) Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 15 ml air, 5 ml *asam format P* dan 1 g *serbuk zink P*, kemudian refluks selama 30 menit. Dinginkan, saring, cuci kertas saring dan amalgam dengan air sampai air cucian tidak lagi bereaksi asam terhadap kertas *lakmus P*. Larutkan amalgam dengan 40 ml *asam nitrat 8 N*. Panaskan larutan di atas tangas uap selama 3 menit, kemudian tambahkan 0,5 g *urea P* dan *kalium permanganat LP* secukupnya sampai berwarna merah muda yang stabil. Dinginkan, buat larutan menjadi tidak berwarna dengan *hidrogen peroksida LP*, tambahkan 1 ml *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap ml *amonium tiosianat 0,1 N*
setara dengan 10,03 mg Hg

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FENILPROPANOLAMIN HIDROKLORIDA Phenylpropanolamine Hydrochloride



(±)-Norefedrin hidroklorida [154-41-6]
C₉H₁₃NO.HCl BM 187,67

Fenilpropanolamin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₉H₁₃NO.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; bau aromatis lemah. Dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Fenilpropanolamin Hidroklorida BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *α-Aminopropiofenon Hidroklorida BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Dekstroamfetamin Sulfat BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenilpropanolamin Hidroklorida BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 2000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fenilpropanolamin Hidroklorida BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 256 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan 1 g zat dalam 10 ml air, tambahkan 10 ml larutan jenuh natrium karbonat P, campur. Pisahkan endapan dengan hampa udara menggunakan penyaring kaca masir porositas sedang, cuci tiga kali, tiap kali dengan 5 ml air es. Keringkan hablur pada suhu 80° selama 1 jam: Jarak lebur fenil propanolamin antara 101° dan 104°. (seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021>).

pH <1071> Antara 4,2 dan 5,5: lakukan penetapan menggunakan larutan (3 dalam 100).

Jarak lebur <1021> *Metode I* antara 191° dan 196°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 5 ml air, tambahkan 1 ml asam asetat 1 N, encerkan dengan air hingga 25 ml.

α-Aminopropiofenon hidroklorida Tidak lebih dari 0,10%. Masukkan 2,5 g zat ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan larutan asam klorida P (1 dalam 120) sampai tanda. Ukur serapan larutan ini (*Larutan uji*) dan *Larutan baku* yang mengandung 100 µg α-Aminopropiofenon hidroklorida BPF1 per ml pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm menggunakan larutan asam klorida P (1 dalam 120) sebagai blangko: serapan larutan uji tidak lebih besar dari larutan baku.

Amfetamin hidroklorida Tidak lebih dari 0,001% Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P-asam fosfat P-trietilenamina P (950:50:8:5). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Fenilpropanolamin Hidroklorida BPF1* dan *Dekstroamfetamin Sulfat BPF1* dalam air hingga kadar masing-masing lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan persediaan amfetamin Timbang saksama sejumlah *Dekstroamfetamin Sulfat BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air, hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per ml.

Larutan persediaan fenilpropanolamin Timbang saksama lebih kurang 2,5 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan baku Pipet 4 ml *Larutan persediaan fenilpropanolamin* dan *Larutan persediaan amfetamin*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan fenilpropanolamin dan amfetamin berturut-turut lebih kurang 100 mg per ml dan 1 µg per ml.

Larutan uji Pipet 4 ml *Larutan persediaan fenilpropanolamin*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 206 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam

kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk fenilpropanolamin dan amfetamin berturut-turut 1,0 dan 2,1; resolusi, *R*, antara puncak fenilpropanolamin dan puncak amfetamin tidak kurang dari 15,0 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif amfetamin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

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 amfetamin. Hitung persentase amfetamin hidroklorida dalam zat dengan rumus:

$$0,2 \left(\frac{171,67}{368,49} \right) \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s - r_u} \right)$$

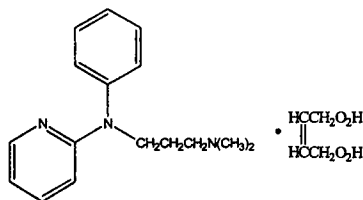
171,67 dan 368,49 berturut-turut adalah bobot molekul amfetamin hidroklorida dan amfetamin sulfat; *C_s* adalah kadar *Dekstroamfetamin Sulfat BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar fenilpropanolamin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak amfetamin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial *P*. Tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP* dan 2 tetes kristal violet *LP*, titrasi dengan asam perklorat 0,1 N *LV* hingga terjadi warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 18,77 mg C₉H₁₃NO.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FENIRAMIN MALEAT Pheniramine Maleate



Dimetil [3-fenil-3-(2 piridil)propil] amina hidrogen maleat [132-20-7]

C₁₆H₂₀N₂.C₄H₄O₄

BM 356,42

Feniramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₆H₂₀N₂.C₄H₄O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; berbau seperti amina.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Baku pembanding *Feniramin Maleat BPFi*.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Feniramin Maleat BPFi*.

pH <1071> 4,5 sampai 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 %.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 104° dan 109°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 6 jam.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam oktan sulfonat 0,005 M Masukkan 1,08 g natrium 1-oktan sulfonat *P* ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dan encerkan dengan larutan asam asetat *P* 1,5% sampai tanda, tambahkan 5,0 ml trietilamin *P*, campur dan saring.

Fase gerak Buat campuran *Asam sulfonat oktan 0,005 M-asetonitril P* (39:11), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah feniletal alkohol dan *Feniramin Maleat BPFi*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 3,6 dan 0,24 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 24 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif feniletal alkohol dan feniramin maleat berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak feniletal alkohol dan puncak feniramin maleat tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan

simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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 (tidak termasuk puncak pelarut dan asam maleat) dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

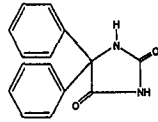
r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 25 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan 2 tetes *kristal violet LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 17,82 mg $C_{16}H_{20}N_2 \cdot C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

FENITOIN Phenytoin



5,5-Difenilhidantoin [57-41-0]
 $C_{15}H_{12}N_2O_2$

BM 252,27

Fenitoin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 295°.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol panas; sukar larut dalam etanol dingin, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Fenitoin BPF1*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g zat dalam campuran 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 20 ml air: larutan jernih dan tidak lebih tua dari kuning pucat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenitoin BPF1*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Batas benzofenon Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Larutan uji* Buat seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah benzofenon, larutkan dalam *metanol P*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per ml.

Sistem kromatografi Gunakan sistem yang sama seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* kecuali: suntikkan *Larutan baku* tiga kali, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Waktu retensi relatif fenitoin dan benzofenon masing-masing lebih kurang 0,25 dan 1,0. Hitung persentase benzofenon dalam zat uji dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar benzofenon dalam µg per ml *Larutan baku*; D adalah kadar fenitoin dalam µg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak benzofenon yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak lebih dari 0,9%, tidak termasuk benzofenon.

Fase gerak Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPF1*, larutkan dalam *metanol P*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji A*, seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan resolusi Buat larutan benzoin dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml. Larutkan 10 mg *Fenitoin BPF1* dalam 10,0 ml larutan benzoin.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif fenitoin dan benzoin berturut-turut adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0 dan resolusi, *R*, tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Fenitoin BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar fenitoin dalam µg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dan *r_s* respons puncak fenitoin *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida *P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran metanol *P*-air (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu sonikasi, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dalam metanol *P* sampai tanda (*Larutan uji A*). Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml lainnya, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda (*Larutan uji B*).

Larutan resolusi Buat larutan benzoin dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml. Campur 1,0 ml larutan dengan 9,0 ml *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*: waktu retensi relatif fenitoin dan benzoin masing-masing adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0 dan resolusi, *R*, tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak fenitoin tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenitoin, C₁₅H₁₂N₂O₂, yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Fenitoin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak fenitoin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL FENITOIN Phenytoin Oral Suspension

Suspensi Oral Fenitoin adalah suspensi Fenitoin dalam media yang sesuai. Mengandung Fenitoin, C₁₅H₁₂N₂O₂, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenitoin BPFi*; Tidak boleh di keringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 100 mg fenitoin ke dalam corong pisah, kocok dengan 50 ml campuran eter *P* dan kloroform *P* (1 dalam 2), uapkan ekstrak sampai hampir kering, keringkan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam: fenitoin yang diperoleh melebur pada suhu antara 292° dan 299° disertai dengan peruraian. Lakukan penetapan menurut *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur <1021>*.

B. Larutkan 50 mg residu yang diperoleh pada uji *A* dalam 50 ml kloroform *P*, jika perlu dengan sedikit penghangatan. Pada 5 ml larutan ini, tambahkan 0,2 ml larutan kobalt asetat *P* dalam metanol *P* (1 dalam 100) yang dibuat segar dan 1 ml larutan isopropilamin *P* dalam metanol *P* (1 dalam 20) yang dibuat segar, campur: terjadi warna ungu sampai ungu merah.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml dapar tris 0,05 *M* yang dibuat dengan melarutkan 36,3 g tris(hidroksimetil)aminometana *P* dan 60 g natrium lauril sulfat *P* dalam 6000 ml air, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan asam klorida *P*, awaudarakan.

Alat tipe 2: 35 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Kocok suspensi dengan baik lebih kurang 100 kali pengocokan. Ambil lebih kurang 5 ml suspensi menggunakan siring 5 ml, kemudian timbang saksama. Turunkan posisi dayung, kosongkan hati-hati tiap siring

ke bagian dasar tiap labu disolusi yang berisi *Media disolusi*. Jalankan alat. Timbang kembali tiap siring, hitung jumlah suspensi yang dimasukkan ke dalam tiap labu disolusi. Pada akhir waktu 60 menit, pipet 4 ml dari tiap labu, saring melalui penyaring nilon yang sudah dibasahi dengan *Media disolusi*.

Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{12}N_2O_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar natrium fosfat 0,02 M Larutkan 2,76 g natrium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air.

Fase gerak Campuran Dapar natrium fosfat 0,02 M-metanol P-asetonitril P (50:27:23). Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 70 mg *Fenitoin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dalam 15 ml *metanol P*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5400 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, yang terlarut. [Catatan Tentukan bobot jenis suspensi oral dan gunakan dalam perhitungan jumlah dalam mg, fenitoin yang terlarut.]

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume berpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P-asetonitril P-trietilamin 0,5% dalam air-asam asetat 1,74 N (191:100:40:1,3:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,625 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 125 mg fenitoin ke dalam labu tentukur 200-ml, bilas pipet dengan 40 ml *metanol P*, masukkan bilasan ke dalam labu. Tambahkan lebih kurang 50 ml *Fase gerak*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, sonikasi, saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 229 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

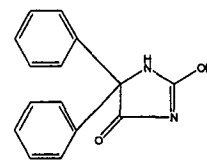
$$200C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Fenitoin BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Hindari pembekuan.

Penandaan Pada etiket wadah dosis ganda dicantumkan pernyataan bahwa pasien harus menggunakan takaran yang tepat.

FENITOIN NATRIUM Phenytoin Sodium



5,5-Difenilhidantoin garam natrium [630-93-3]
 $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ BM 274,25

Fenitoin Natrium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih; tidak berbau; agak higroskopik; secara bertahap menyerap karbondioksida dari udara.

Kelarutan Mudah larut dalam air, larutan biasanya agak keruh karena terhidrolisa sebagian dan menyerap karbondioksida; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding Fenitoin BPFi; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. **Senyawa sejenis A Fenitoin BPFi;** Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. **Senyawa sejenis B Fenitoin BPFi;** Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam corong pisah. Larutkan dalam lebih kurang 50 ml air. Tambahkan 10 ml asam klorida 3 N dan ekstraksi tiga kali berturut-turut dengan 100, 60 dan 30 ml campuran eter P dan kloroform P (1 dalam 2). Uapkan campuran ekstrak dan keringkan residu fenitoin pada suhu 105° selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fenitoin BPFi.

B. Menunjukkan reaksi nyala api Natrium seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air bebas karbondioksida P, tambahkan natrium hidroksida 0,1 N hingga diperoleh larutan jernih dan tidak berwarna: diperlukan tidak lebih dari 4,0 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A fenitoin tidak lebih dari 0,9%; Senyawa sejenis B fenitoin tidak lebih dari 0,9%; Benzofenon tidak lebih dari 0,1%; Total cemaran, tidak termasuk benzofenon, tidak lebih dari 0,9%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan kesesuaian sistem persediaan dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah benzofenon, Fenitoin BPFi, Senyawa sejenis A Fenitoin BPFi dan Senyawa sejenis B Fenitoin BPFi, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5, 1, 9 dan 9 µg per ml.

Larutan uji Gunakan Larutan uji persediaan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang masing-masing senyawa tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase Senyawa sejenis A Fenitoin, Senyawa sejenis B Fenitoin dan benzofenon dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar analit dalam µg per ml Larutan baku; D adalah kadar fenitoin natrium dalam µg per ml Larutan uji; r_i adalah respons puncak Senyawa sejenis A Fenitoin, Senyawa sejenis B Fenitoin atau benzofenon yang diperoleh dari Larutan uji dan r_s adalah respons puncak Senyawa sejenis A fenitoin, Senyawa sejenis B fenitoin atau benzofenon yang diperoleh dari Larutan baku. Hitung persentase cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{274,25}{252,27} \right) \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

274,25 dan 252,27 berturut-turut adalah bobot molekul fenitoin natrium dan fenitoin; C adalah kadar Fenitoin BPFi dalam µg per ml Larutan baku; r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji dan Larutan baku.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar amonium fosfat Buat larutan Dipar amonium fosfat monobasa 0,05 M. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran Dipar amonium fosfat-asetonitril P-metanol P (45:35:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg Fenitoin BPFi, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan, jika perlu sonikasi dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Pipet 5 ml Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 75 mg benzoin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 10 ml *metanol P* dan encerkan dengan campuran *Dapar amonium fosfat-asetonitril P (45:35)* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Larutan kesesuaian sistem persediaan* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk fenitoin dan benzoin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,3; efisiensi kolom tidak kurang dari 9400 lempeng teoritis untuk puncak fenitoin; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan resolusi, *R*, antara puncak fenitoin dan puncak benzoin 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 utama. Hitung jumlah dalam mg fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2000 C \left(\frac{274,25}{252,27} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenitoin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; 274,25 dan 252,27 berturut-turut adalah berat molekul fenitoin natrium dan fenitoin; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI FENITOIN NATRIUM Phenytoin Sodium Injection

Injeksi Fenitoin Natrium adalah larutan steril fenitoin natrium dengan propilen glikol dan etanol dalam air untuk injeksi, mengandung fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Injeksi jangan digunakan jika keruh dan terbentuk endapan.]

Baku pembanding *Fenitoin BPFi*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFi*; [Perhatian 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.

Identifikasi

A. Pipet sejumlah volume injeksi, setara dengan lebih kurang 250 mg fenitoin natrium ke dalam corong pisah yang berisi 25 ml air. Ekstraksi berturut-turut dengan 50 ml, 30 ml dan 30 ml *etil asetat P*. Cuci ekstrak dua kali, tiap kali dengan 20 ml larutan *natrium asetat P* (1 dalam 100). Uapkan gabungan ekstrak etil asetat dan keringkan residu pada suhu 105° sampai bobot tetap. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenitoin BPFi*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Nyala <291>*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,3 unit Endotoksin FI per mg Fenitoin natrium.

pH <1071> Antara 10,0 dan 12,3.

Etanol dan Propilenglikol Etanol tidak kurang dari 9,0% dan tidak lebih dari 11,0%; Propilen glikol tidak kurang dari 37,0% dan tidak lebih dari 43,0%. Lakukan penetapan dengan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Pipet 8 ml *metanol P* dan 20 ml *etilen glikol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan etanol Pipet 6 ml *etanol mutlak P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan propilen glikol Pipet 20 ml *propilen glikol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan baku Pipet 10 ml masing-masing *Larutan baku internal*, *Larutan etanol* dan *Larutan propilen glikol* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan uji Pipet 5 ml injeksi dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,8 m x 2,0 mm yang berisi bahan pengisi S3 tersilnasi dengan ukuran partikel 50-80 mesh. Pertahankan suhu kolom pada 140° selama 3 menit, naikkan dengan kenaikan 6° per menit, hingga 190° pertahankan selama 6 menit. Fase gerak *helium P* dengan laju alir lebih kurang 40 ml per menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor pada 200°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dengan lima kali penyuntikan rekam kromatogram dan ukur respons puncak: resolusi, *R* antara metanol dan etanol tidak kurang dari 2,0; resolusi, *R* antara puncak etilen glikol dan puncak propilen glikol tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Eluat berturut-turut metanol, etanol, etilen glikol dan propilen glikol. Waktu retensi relatif metanol dan etanol, berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,2 sedangkan untuk etilen glikol dan propilen glikol berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,4. Hitung perbandingan respons relatif untuk puncak etanol terhadap puncak metanol dan puncak etilen glikol terhadap puncak propilen glikol. Hitung kadar etanol dalam persen, dengan rumus:

$$12 \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak etanol terhadap metanol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung kadar propilen glikol dalam persen, dengan rumus:

$$40 \left(\frac{R'_U}{R'_S} \right)$$

R'_U dan R'_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak propilen glikol terhadap etilen glikol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-air* (55:45). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian

menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 230 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 250 mg fenitoin natrium, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar fenitoin natrium lebih kurang 250 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif puncak pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan puncak 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 fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, per ml injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{274,25}{252,27} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

274,25 dan 252,27 berturut-turut adalah bobot molekul fenitoin natrium dan fenitoin; *C* adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fenitoin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu ruang terkendali.

KAPSUL FENITOID NATRIUM Phenytoin Sodium Capsule

Kapsul *Fenitoin Natrium* mengandung *Fenitoin Natrium*, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenitoin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *Fenitoin Natrium BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Isi kapsul menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi cara A* dalam *Fenitoin Natrium*.

B. Isi kapsul menunjukkan reaksi nyala api *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan larutan baku *Fenitoin Natrium BPFi* yang sudah diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar per ml yang mengandung fenitoin setara dengan 0,009 kali jumlah fenitoin natrium per kapsul yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sebagian dari 55 ml *metanol P*, untuk memindahkan secara kuantitatif isi 1 kapsul ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan sisa *metanol* ke dalam labu tentukur dan sonikasi selama 5 menit. Tambahkan 40 ml air dan dinginkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring membran porositas 0,45 μm , buang 5 ml filtrat pertama dan gunakan filtrat berikutnya sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam mg fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{274,25}{252,27}\right)(100C)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Fenitoin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (550:450), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,23 mg per ml.

Larutan resolusi Buat larutan *benzoin* dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 150 μg per ml. Campur 1,0 ml larutan dengan 9,0 ml *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang 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 isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg fenitoin natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 5 ml *metanol P*, goyang dan sonikasi selama 2 menit. Tambahkan 50 ml *Fase gerak*, campur dan sonikasi selama lebih kurang 10 menit dengan sesekali digoyang. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran porositas 0,45 μm , buang 5 ml filtrat pertama dan gunakan filtrat berikutnya sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran 5 μm . Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan enam kali penyuntikan ulang *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*: resolusi, *R*, untuk puncak fenitoin dan benzoin tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan untuk puncak fenitoin 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 fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{274,25}{252,27}\right)(400C)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

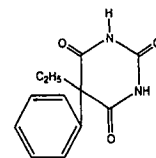
274,25 dan 252,27 berturut-turut adalah bobot molekul fenitoin natrium dan fenitoin; *C* adalah kadar *Fenitoin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FENOBARBITAL

Luminal

Phenobarbital



Asam 5-etil-5-fenilbarbiturat [50-06-6]
 $C_{12}H_{12}N_2O_3$

BM 232,24

Fenobarbital mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur kecil atau serbuk hablur; putih berkilat; tidak berbau; tidak berasa; dapat terjadi polimorfisma. Stabil di udara; pH larutan jenuh lebih kurang 5.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam eter, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam alkali karbonat; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Fenobarbital BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenobarbital BPFi*. Jika ada perbedaan, larutkan masing-masing sejumlah zat dan sejumlah *Fenobarbital BPFi* dalam pelarut yang sesuai, uapkan masing-masing larutan sampai kering dan ulangi pengujian menggunakan residu.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 174° dan 178° , tetapi rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 2° .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 4,5 Larutkan lebih kurang 6,6 g natrium asetat trihidrat *P* dan 3,0 ml asam asetat glasial *P* dalam 1000 ml air; jika perlu, atur pH hingga $4,5 \pm 0,1$ dengan asam asetat glasial *P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 4,5-metanol P* (3:2), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah kafein, larutkan dalam campuran *metanol P-Dapar pH 4,5* (1:1) hingga kadar lebih kurang $125 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Fenobarbital BPFi*, larutkan dalam 15,0 ml *Larutan baku internal*. Jika perlu sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 15,0 ml *Larutan baku internal*, sonikasi selama

15 menit. Saring dengan penyaring membran dengan porositas $0,5 \mu\text{m}$ atau lebih halus, sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 1,2, faktor ikutan puncak analit dan puncak baku internal tidak lebih besar dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang $10 \mu\text{l}$) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif kafein dan fenobarbital berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg fenobarbital, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$W \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot *Fenobarbital BPFi* dalam mg dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET FENOBARBITAL

Tablet Luminal Phenobarbital Tablet

Tablet Fenobarbital mengandung Fenobarbital, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Baku pembanding *Fenobarbital BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Gerus halus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg fenobarbital, dengan 50 ml kloroform *P*, saring. Uapkan filtrat jernih hingga kering dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam; residu memenuhi *Identifikasi A* seperti tertera pada Fenobarbital.

B. Waktu retensi relatif puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{12}N_2O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *dapar borat basa pH 9,6* dan serapan larutan baku *Fenobarbital BPF1* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{12}H_{12}N_2O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Dapar pH 4,5, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenobarbital*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 20 mg fenobarbital, tambahkan 15,0 ml *Larutan baku internal*, campur dan sonikasi selama 15 menit, saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,5 μ m atau lebih halus, sebelum digunakan.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenobarbital*. Hitung jumlah dalam mg fenobarbital, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$W \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot *Fenobarbital BPF1* dalam mg dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

FENOBARBITAL NATRIUM

Luminal Natrium

Phenobarbital Sodium

Natrium 5-etil-5-fenilbarbiturat [57-30-7]

$C_{12}H_{11}N_2NaO_3$

BM 254,22

Fenobarbital Natrium mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur berlapis atau hablur berbentuk granul; putih atau serbuk putih; higroskopik; tidak berbau; rasa pahit. Larutan bersifat basa terhadap fenolftalein dan terurai bila dibiarkan.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Fenobarbital BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut Campurkan 1,0 g zat dengan 10 ml *air bebas karbon dioksida P*; setelah 1 menit, larutan jernih dan bebas dari padatan yang tidak larut.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 50 mg zat dalam 15 ml air dalam corong pisah, tambahkan 2 ml *asam klorida P*, kocok, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*. Saring kumpulan ekstrak ke dalam gelas piala melalui penyaring kapas atau penyaring lain yang sesuai, cuci corong pisah dan penyaring beberapa kali dengan sejumlah volume kecil *kloroform P*. Uapkan 50 ml filtrat di atas tangas uap dengan dialiri udara. Tambahkan 10 ml *eter P*, uapkan kembali dan keringkan residu pada suhu 105° selama 2 jam; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenobarbital BPF1*.

B. Pijarkan lebih kurang 200 mg zat: residu berbuih dengan asam dan menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

C. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 9,2 dan 10,2; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat pada uji *Kesempurnaan melarut*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 150° selama 4 jam.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: larutkan 2,0 g zat dalam 52 ml air, tambahkan perlahan-lahan sambil diaduk kuat-kuat 8 ml *asam klorida 1 N* dan saring, buang 5 ml filtrat pertama. Encerkan 20 ml filtrat berikutnya dengan air hingga 25 ml.

Syarat lain Jika pada etiket tertera fenobarbital natrium adalah steril, harus memenuhi syarat *Uji Sterilitas <71>* dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Fenobarbital Natrium untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera fenobarbital natrium harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri <201>* seperti tertera pada *Fenobarbital Natrium untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar pH 4,5, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenobarbital*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 22 mg zat, larutkan dalam 15,0 ml *Larutan baku internal* di dalam labu Erlenmeyer, campur dan sonikasi selama 15 menit. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,5µm atau lebih halus, sebelum digunakan.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenobarbital*. Hitung jumlah dalam mg fenobarbital natrium, $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$, dengan rumus:

$$\left(\frac{254,22}{232,24} \right) W \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

254,22 dan 232,24 berturut-turut adalah bobot molekul fenobarbital natrium dan fenobarbital; *W* adalah jumlah *Fenobarbital BPFi* dalam mg dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI FENOBARBITAL NATRIUM

Injeksi Luminal Natrium

Phenobarbital Sodium Injection

Injeksi Fenobarbital Natrium adalah larutan steril Fenobarbital Natrium dalam pelarut yang sesuai. Untuk pengatur pH, Fenobarbital dapat diganti dengan sejumlah setara Fenobarbital Natrium. Injeksi Fenobarbital Natrium mengandung Fenobarbital Natrium, $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenobarbital BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPFi*; [Perhatian 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.

Identifikasi

A. Pipet sejumlah volume injeksi, setara dengan lebih kurang 50 mg fenobarbital natrium, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 15 ml air, lanjutkan penetapan

seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Fenobarbital Natrium*, mulai dari "tambahan 2 ml asam klorida P".

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,3 unit Endotoksin FI per mg fenobarbital natrium.

pH <1071> Antara 9,2 dan 10,2.

Syarat lain Memenuhi syarat batas kadar seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar pH 4,5, Fase gerak, Larutan baku internal dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenobarbital*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Fenobarbital BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *Fase gerak* dan jika perlu sonikasi agar larut. Tambahkan 15,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 65 mg fenobarbital natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 15,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenobarbital*. Hitung jumlah dalam mg fenobarbital natrium, $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{254,22}{232,24} \right) \left(\frac{4W}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

254,22 dan 232,24 berturut-turut adalah bobot molekul fenobarbital natrium dengan fenobarbital; *V* adalah volume injeksi dalam ml; *W* adalah jumlah *Fenobarbital BPFi* dalam mg dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

FENOBARBITAL NATRIUM UNTUK INJEKSI

Luminal Natrium untuk Injeksi

Phenobarbital sodium for Injection

Fenobarbital Natrium untuk Injeksi adalah Fenobarbital Natrium yang sesuai untuk penggunaan parenteral.

Baku pembanding Fenobarbital BPF1; Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan, simpan pada wadah tertutup rapat. **Endotoksin BPF1;** [Perhatian 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.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

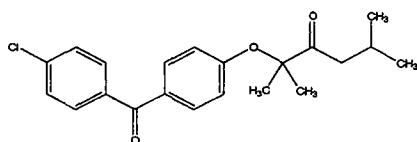
Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,8 unit Endotoksin FI per mg fenobarbital natrium.

Syarat lain Memenuhi syarat batas kadar, *Identifikasi, Kesempurnaan melarut, pH, Susut pengeringan, Logam berat dan Penetapan kadar* seperti tertera pada *Fenobarbital natrium* dan memenuhi syarat uji *Sterilitas <71>, Keseragaman sediaan <911>, Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*.

FENOFIBRAT

Fenofibrate



Isopropil 2-[p-(p-klorobenzoil)fenoksi]-2-metil propanoat [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 metilen klorida; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding Fenofibrat BPF1; Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPF1 [(4-klorofenil)(4-hidroksifenil)metanon]. **Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPF1** [2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metilpropanoat, atau asam fenofibrat. **Senyawa Sejenis C Fenofibrat BPF1** [1-metiletil 2-[[2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metil, propanoil]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 BPF1*.

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 *fenolfalein 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-metil-propanoat | 0,65 | 0,1 |
| Etil 2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metil-propanoat | 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Larutan uji Lakukan seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air (pH 2,5 yang diasamkan dengan *asam fosfat P*)-*asetonitril P* (30:70). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan tidak lebih dari 1,0%.

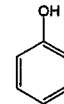
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenofibrat, C₂₀H₂₁ClO₄, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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.

FENOL Phenol



Fenol [108-95-2]
C₆H₅OH

BM 94,11

Fenol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₆H₅OH, dihitung terhadap zat anhidrat. Dapat mengandung stabilisator yang sesuai. [Pengeringan Hindari kontak dengan kulit, karena dapat membakar kulit].

Pemerian Hablur bentuk jarum atau masa hablur; tidak berwarna atau putih atau merah muda; bau khas; mencair dengan penghangatan dan dengan penambahan 10% air. Mendidih pada lebih kurang 182°, uapnya mudah terbakar. Oleh pengaruh cahaya dan udara, warna perlahan-lahan berubah menjadi gelap.

Kelarutan Larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol, dalam gliserin, dalam kloroform, dalam eter dan

dalam minyak menguap tertentu; agak sukar larut dalam minyak mineral.

Kejernihan larutan dan reaksi larutan (1 dalam 15) jernih dan bereaksi netral atau asam terhadap kertas lakmus biru P.

Identifikasi

A. Pada larutan tambahkan *brom LP*: terbentuk endapan putih yang segera larut dan mengendap kembali jika ditambahkan pereaksi lebih.

B. Pada 10 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna violet.

Suhu beku <1101> Tidak kurang dari 39°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5 %.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 5 g zat dalam cawan porselen yang sudah ditara, panaskan di atas tangas uap hingga habis menguap dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu iodum, tambahkan 30,0 ml *brom 0,1 N LV*, tambahkan 5 ml *asam klorida P* segera tutup. Kocok labu berulang-ulang selama 30 menit, diamkan selama 15 menit, tambahkan dengan cepat 5 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 5), hati-hati terhadap uap brom yang dilepaskan segera tutup. Kocok kuat-kuat, buka sumbat, bilas sumbat dan leher labu dengan dengan sedikit air ke dalam labu. Tambahkan 1 ml *kloroform P*, kocok baik-baik dan titrasi iodum bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* hingga terjadi warna kuning muda, tambahkan 3 ml *kanji LP*, sebelum akhir titrasi. Lakukan penetapan blangko. Selisih titran penetapan blangko dan uji adalah jumlah brom yang digunakan.

Tiap ml brom 0,1 N
setara dengan 1,569 mg C₆H₅OH

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FENOL CAIR

Phenol Liquid

Fenol Cair adalah Fenol dalam bentuk cair yang mengandung lebih kurang 10% air. Mengandung tidak kurang dari 89,0% C₆H₅OH. Dapat mengandung stabilisator yang sesuai.

[Perhatian Hindarkan kontak dengan kulit, karena dapat membakar kulit.]

[Catatan Bila fenol akan dicampur dengan minyak lemak, minyak mineral atau vaselin putih gunakan Fenol hablur, bukan Fenol cair.]

Pemerian Cairan tidak berwarna sampai merah muda, dapat menjadi merah jika kena udara atau cahaya. Bau khas, sedikit aromatis. Memutihkan dan membakar kulit dan membran mukosa. Bobot jenis lebih kurang 1,065.

Kelarutan Dapat bercampur dengan etanol, eter dan gliserin. Campuran sama banyak fenol cair dan gliserin dapat bercampur dengan air.

Jarak destilasi <1011> *Metode I* Tidak lebih dari 182,5° menggunakan pendingin udara.

Syarat lain Memenuhi *Identifikasi dan Kejernihan larutan dan reaksi* dan *Sisa penguapan* seperti tertera pada *Fenol*.

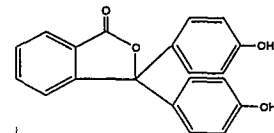
Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Fenol*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

FENOLFTALEIN

Phenolphthaleine



3,3-bis-(*p*-hidroksifenil)ftalida [77-09-8]
C₂₀H₁₄O₄

BM 318,33

Fenolftalein mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₂₀H₁₄O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih kekuningan lemah; tidak berbau; stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding Fenolftalein BPFI; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam, sebelum digunakan.

Warna larutan Timbang saksama lebih kurang 3,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan

encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Ukur serapan ultraviolet larutan ini pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 405 nm menggunakan *etanol P* sebagai blangko: serapan kurang dari 0,150.

Identifikasi

A. Mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat panas: cairan berwarna merah. Warna larutan hilang dengan penambahan asam berlebih atau dengan larutan alkali hidroksida pekat.

B. Waktu retensi puncak utama fenolftalein pada kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Tidak kurang dari 258°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 8 bpj.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj; lakukan penetapan dengan memanaskan 1,3 g zat dalam 25 ml *asam asetat 1 N* di atas tangas uap selama 5 menit, saring, uapkan filtrat hingga kering. Pada residu tambahkan 1 ml *asam asetat 0,1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Fluoran 500 mg Fenolftalein larut sempurna dalam campuran 4 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 50 ml air.

Cemaran secara kromatografi Tidak lebih dari 1,0% terhadap total luas puncak yang diamati. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dengan penyuntikkan 50 µl *Larutan uji*. Hitung luas semua puncak yang diamati selain puncak pelarut; jumlah luas puncak selain dari puncak utama tidak lebih dari 1,0% terhadap total semua luas puncak yang diamati.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (50:50:1) saring dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Fenolftalein BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *metanol P* dan goyang sampai larut. Tambahkan larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100) sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg fenolftalein, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, kemudian lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 900 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2% dan faktor ikutan puncak analit 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 fenolftalein, $C_{20}H_{14}O_4$, yang digunakan dengan rumus:

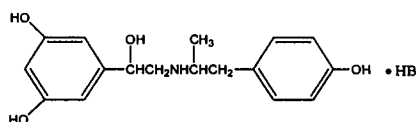
$$.50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fenolftalein BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fenolftalein dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya pada suhu ruang.

FENOTEROL HIDROBROMIDA

Phenoterole Hydrobromide



5-[1-hidroksi-2-1[2-(4-hidroksifenil)-metiletil]amino]etil]-1,3-benzendiol hidrobromida [1944-12-3]
 $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$ BM 384,3

Fenoterol Hidrobromida adalah campuran (R)-1-(3,5-dihidroksifenil)-2-[(R)-4-hidroksi-(α -metilfenilamino) etanol hidrobromida dan enansiomernya. mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Fenoterol Hidrobromida BPFi*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fenoterol Hidrobromida BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,01% dalam asam klorida 0,01 N pada panjang gelombang antara 230 dan 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada 275 nm dan bahu pada 280 nm; serapan pada 275 nm lebih kurang 0,83.

C. Menunjukkan reaksi Bromida cara B dan C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

pH <1071> Antara 4,2 dan 5,2; lakukan penetapan menggunakan larutan 4%.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0%.

Warna dan akromisitas <1291> Metode II Warna larutan tidak lebih intensif dari Larutan padanan W7; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0%.

Logam berat <371> Metode IV Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 4 g zat dan 4 ml Larutan baku timbal (10 bpj) sebagai larutan baku.

Besi <331> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan Larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Larutkan residu yang diperoleh dari Sisa pemijaran dalam asam klorida 0,5 N hingga 10 ml.

Fenon Serapan larutan 4% pada 330 nm tidak lebih dari 0,42.

Enansiomer (SR)- dan (RS)- Tidak lebih dari 4%; lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran natrium fosfat dibasa 0,067 M-metanol P-kalium fosfat monobasa 0,067 M (105:46:1), atur pH 8,5 dengan asam fosfat P, saring dan awaudarakan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 0,25%.

Larutan baku Timbang saksama Fenoterol Hidrobromida BPFI, larutkan dalam air hingga kadar 0,25%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, yang dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Dalam kromatogram Larutan baku terdapat puncak enansiomer (SR)- dan (RS)- segera setelah puncak utama. Atur sensitivitas alat hingga tinggi puncak enansiomer (SR)- dan (RS)- tidak kurang dari 10% dari defleksi skala penuh. Ukur tinggi puncak enansiomer (SR)- dan (RS)- dengan membuat garis tegak lurus dari puncak ke garis dasar yang menyinggung lembah diantara dua puncak tersebut.

Hitung kadar enansiomer (SR)- dan (RS)- zat uji terhadap enansiomer (SR)- dan (RS)- Fenoterol Hidrobromida BPFI. Pengujian memenuhi syarat jika tinggi lembah di antara puncak enansiomer (SR)- dan (RS)- dari puncak utama kurang dari 4% dari defleksi skala penuh dan waktu retensi puncak utama kurang dari 20 menit.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

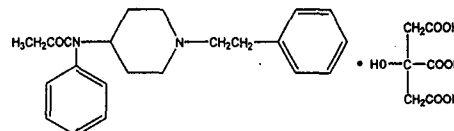
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam air, tambahkan 5 ml asam nitrat 2 N, 25 ml perak nitrat 0,1 N LV dan 2 ml amonium besi(III) sulfat LP. Kocok dan titrasi dengan amonium tiosianat 0,1 N LV hingga warna kuning kemerahan. Lakukan penetapan blanko. Selisih titran penetapan blanko dan uji adalah jumlah perak nitrat yang digunakan.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 38,43 mg C₁₇H₂₁NO₄.HBr

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

FENTANIL SITRAT
Phentanyle Citrate



N-(1-Fenetil-4-piperidil) propionanilida sitrat (1:1) [990-73-8]
C₂₂H₂₈N₂O₇.C₆H₈O₇

BM 528,60

Fentanil Sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₂H₂₈N₂O₇.H₃O₇, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Harus hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel Fentanil Sitrat dan kontak dengan kulit].

Pemerian Serbuk hablur; putih dan putih berkilau. Melebur pada suhu 50° disertai penguraian.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam metanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding Fentanil Sitrat BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fentanil Sitrat BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 2000) dalam campuran asam klorida P-metanol P (1:9) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fentanil Sitrat BPFi*.

Jarak lebur <1021> Antara 150° dan 154°; lakukan penetapan setelah dikeringkan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <311> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut campuran kloroform P-metanol P (4:1).

Larutan baku Gunakan pelarut campuran kloroform P-metanol P (4:1), kecuali larutan dengan kadar 0,01 mg per ml diganti dengan larutan 0,02 mg per ml.

Prosedur Gunakan lempeng kromatografi silika gel dengan pengikat kalsium sulfat P.

Fase gerak Gunakan pelarut campuran kloroform P-metanol P-asam format P (85:10:5).

Penampak bercak Gunakan uap iodum.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 30 ml asam asetat glasial P. Tambahkan 3 tetes p-naftolbenzein LP dan titrasi dengan asam perklorat 0,05 N LV. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,005 N setara dengan 26,43 mg $C_{22}H_{28}N_2O \cdot H_8O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

INJEKSI FENTANIL SITRAT Phentanyle Citrate Injections

Injeksi Fentanil Sitrat adalah larutan steril Fentanil Sitrat dalam Air untuk Injeksi. Mengandung Fentanil, $C_{22}H_{28}N_2O$, sebagai sitrat tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fentanil Sitrat BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama

2 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPFi*; [Perhatian 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.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama Larutan uji sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 33,3 unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 4 bagian larutan amonium asetat P (1 dalam 100) dan 6 bagian campuran metanol P-asetonitril P-asam asetat glasial P (400:200:0,6), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga $6,6 \pm 0,1$ dengan menambahkan tetes demi tetes asam asetat glasial P. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> untuk memperoleh waktu retensi puncak fentanil lebih kurang 5 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fentanil Sitrat BPFi*, larutkan dalam air, hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml.

Larutan uji Jika perlu, encerkan injeksi dengan air hingga kadar fentanil lebih kurang 50 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak fentanil tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif 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 µg fentanil sitrat, $C_{22}H_{28}N_2O$, tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

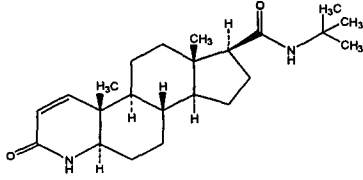
$$\left(\frac{336,48}{528,60} \right) CD \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

336,48 dan 528,60 berturut-turut adalah bobot molekul fentanil dan fentanil sitrat; C adalah kadar *Fentanil Sitrat BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; D adalah faktor pengenceran yang digunakan untuk memperoleh *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fentanil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, kaca Tipe I, terlindung dari cahaya.

FINASTERID

Finasteride



N-tert-butyl-3-okso-4-aza-5 α -androst-1-ena-17 β -karboksamid [98319-26-7]

C₂₃H₃₆N₂O₂

BM 372,55

Finasterid mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% C₂₃H₃₆N₂O₂, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur padat; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Finasterid BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Finasterid BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -56,0° dan -60,0°; Lakukan penetapan pada 405 nm menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *metanol P*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,3%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Jarak lebur <1021> Lebih kurang 257°.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-tetrahidrofuram P-asetonitril P (8:1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril P (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Finasterid BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 4 μ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,3.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 15 μ l) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-tetrahidrofuram P (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril P (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Finasterid BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 200 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 3 cm x 3,0 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 3 μ m. Laju alir lebih kurang 3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

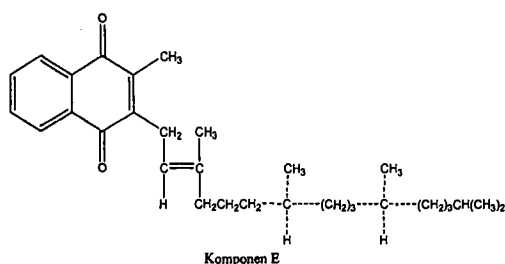
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) Larutan baku dan Larutan uji, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg finasterid, $C_{23}H_{36}N_2O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Finasterid 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, pada suhu ruang terkendali.

FITONADION
Vitamin K1
Phytomenadione



Filokuinon [84-80-0]
 $C_{31}H_{46}O_2$

BM 450,70

Fitonadion adalah campuran isomer E dan Z, mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{31}H_{46}O_2$. Mengandung isomer Z tidak lebih dari 21,0%.

Pemerian Cairan sangat kental, jernih, kuning sampai kuning sawo; tidak berbau atau praktis tidak berbau; mempunyai bobot jenis lebih kurang 0,967. Stabil di udara; tetapi terurai oleh cahaya matahari.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol mutlak, dalam benzen, dalam klorofrom, dalam eter, dan dalam minyak nabati; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding Fitonadion BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat di antara dua cakram natrium klorida menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fitonadion BPFi.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *n*-heksan P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Fitonadion BPFi; daya serap masing-masing dihitung pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Indeks bias <1001> Antara 1,523 dan 1,526.

Reaksi Larutan (1 dalam 20) dalam etanol mutlak P bereaksi netral terhadap kertas lakmus P.

Menadion Campurkan lebih kurang 20 mg zat dengan 0,5 ml campuran volume yang sama amonium hidroksida 6 N dan etanol P, tambahkan 1 tetes etil sianoasetat P, kocok perlahan-lahan; tidak terjadi warna ungu atau biru.

Kandungan isomer Z [Catatan Lindungi larutan yang mengandung Fitonadion dari cahaya].

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan uji, Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar, kecuali untuk menghitung persentase isomer Z dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_Z}{r_Z + r_E} \right)$$

R_Z adalah luas puncak isomer (Z)-fitonadion dan r_E adalah luas puncak isomer (E)-fitonadion Larutan uji.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan lindungi larutan yang mengandung fitonadion dari cahaya.]

Fase gerak Buat campuran *n*-heksan P-amil alkohol P (2000:1,5), saring dan awaudarkan.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah kolesteril benzoat, larutkan dan encerkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 60 mg Fitonadion BPFi, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 20 ml Fase gerak, campur dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini dan 7 ml Larutan baku internal, ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan uji Lakukan seperti pada Larutan baku, menggunakan Fitonadion sebagai ganti Baku pembanding.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L3. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak

seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyutikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan resolusi, *R*, antara (Z)-fitonadion dan (E)-fitonadion tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif baku internal, (Z)-fitonadion dan (E)-fitonadion berturut-turut lebih kurang 0,7; 0,9 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg fitonadion, C₃₁H₄₆O₂, dengan rumus:

$$1,56 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Fitonadion BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak relatif *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung *R_U* dan *R_S* dengan rumus:

$$\frac{[\text{respons puncak}(Z)\text{-fitonadion} + \text{respons puncak}(E)\text{-fitonadion}]}{\text{Respons puncak baku internal}}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI FITONADION Phytomenadione Injections

Injeksi Fitonadion adalah sediaan steril Fitonadion terdispersi dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Fitonadion, C₃₁H₄₆O₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung zat penambah kelarutan dan atau zat pendispersi yang sesuai.

Baku pembanding *Fitonadion BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPFi*; [Perhatian 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.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 14,0 unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 3,5 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada

Kromatografi <931>. [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah selama melakukan penetapan kadar dan lindungi larutan terhadap cahaya.]

Fase gerak Buat campuran etanol mutlak P-air (95:5), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fitonadion BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji untuk Injeksi yang mengandung fitonadion 10 mg atau lebih per ml Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg fitonadion ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji untuk Injeksi yang mengandung fitonadion kurang dari 10 mg per ml Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 mg fitonadion ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dalam kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada 5 kali penyutikan 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, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fitonadion, C₃₁H₄₆O₂, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$D \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

D adalah 100 jika injeksi mengandung fitonadion 10 mg atau lebih per ml, atau 10 jika injeksi mengandung fitonadion kurang dari 10 mg per ml; *C* adalah kadar *Fitonadion BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml dari 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, sebaiknya dari kaca Tipe I, dan terlindung dari cahaya.

TABLET FITONADION Phytomenadione Tablet

Tablet Fitonadion mengandung Fitonadion, C₃₁H₄₆O₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fitonadion BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet halus setara dengan lebih kurang 10 mg fitonadion ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 750 ml *etanol mutlak P*, kocok kuat-kuat. Encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda, campur dan saring; spektrum serapan ultraviolet filtrat menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Fitonadion BPFi* (1 dalam 100.000) dalam *etanol mutlak P*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Waktu hancur <1251> 30 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> [*Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah selama melakukan penetapan kadar dan lindungi larutan terhadap cahaya*].

Fase gerak Buat campuran *etanol mutlak P*-air (95:5), saring dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fitonadion BPFi*, larutkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg fitonadion, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 20 ml *etanol mutlak P*, kocok selama 15 menit. Encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda, campur dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatograf terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 2,0%, faktor ikutan 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 fitonadion, $C_{31}H_{46}O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

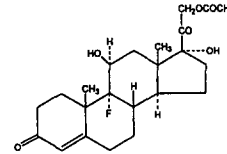
$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fitonadion 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, tidak tembus cahaya.

FLUDROKORTISON ASETAT

Fludrocortisone Acetate



9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksipreg-4-ena-3,20-dion 21-asetat [514-36-3]

$C_{23}H_{31}FO_6$

BM 422,49

Fludrokortison Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{23}H_{31}FO_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih sampai kuning pucat; tidak berbau atau praktis tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam eter; agak sukar larut dalam etanol dan kloroform.

Baku pembanding *Fludrokortison Asetat BPFi*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 2 jam di atas *magnesium perklorat P* sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fludrokortison Asetat BPFi*.

Rotasi jenis <1081> Antara +126° dan +138°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *aseton P* yang mengandung 50 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 2 jam di atas *magnesium perklorat P*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran secara kromatografi Tidak lebih dari 1,0%; lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Larutkan lebih kurang 100 mg dalam campuran 5 ml *kloroform P* dan 1 ml *aseton P* dalam labu tentukur 10-ml dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Enceran larutan uji Encerkan 1,0 ml *Larutan uji* dengan *kloroform P* hingga 100 ml.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-air (85:14:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* dengan jarak yang sama pada lempeng kromatografi silika gel. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: kecuali bercak utama, tidak ada bercak dari *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Fludrokortison Asetat BPF1*, larutkan dalam kloroform *P* hingga 250 ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan kloroform *P* sampai tanda.

Larutan uji Buat larutan seperti pada *larutan baku* menggunakan zat uji.

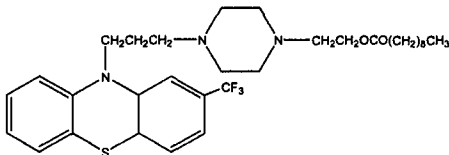
Prosedur Pipet masing-masing 10 ml *Larutan uji*, *Larutan baku* dan kloroform *P* (sebagai blangko), masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml yang terpisah. Tambahkan ke dalam masing-masing labu 1,0 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg biru tetrazolium *P* dalam 10 ml metanol *P*. Tambahkan 1,0 ml campuran tetrametilamonium hidroksida *LP* dan metanol *P* (1:4) dan diamkan selama 10 menit. Encerkan dengan larutan asam klorida *P* dalam methanol *P* (1 dalam 100) sampai tanda. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 525 nm terhadap pereaksi sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg fludrokortison asetat, C₂₃H₃₁FO₆, dengan rumus:

$$1,25C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Fludrokortison Asetat 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 baik, terlindung cahaya.

FLUFENAZIN DEKANOAT
Fluphenazine Decanoate



2-[4-[3-(2-Trifluoro-metilfenotiazin-10-il)-propil] piperazin-1-il] etil dekanat [5002-47-1]
C₃₂H₄₄F₃N₃O₂S BM 591,8

Flufenazin Dekanoat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₃₂H₄₄F₃N₃O₂S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Cairan kental kuning pucat atau hablur kuning; padat berminyak; bau lemah seperti ester.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; tidak tercampur dengan etanol mutlak, kloroform dan eter; larut dalam minyak lemak.

Baku pembanding *Flufenazin Dekanoat Dihidroklorida BPF1*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air <1031> Metode 1* sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, Baku Pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 50 mg zat dan 50 mg *Flufenazin Dekanoat Dihidroklorida BPF1* masing-masing ke dalam tabung sentrifuga kecil bersumbat kaca dan perlakukan tiap tabung sebagai berikut: Tambahkan 1,5 ml larutan natrium hidroksida *P* (1 dalam 250) dan campur. Tambahkan 2 ml karbon disulfida *P*, kocok kuat selama 2 menit dan sentrifus. Keringkan bagian bawah berupa lapisan bening dengan menyaring melewati 2 g natrium sulfat anhidrat *P*. Spektrum serapan inframerah zat dalam sel 0,1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flufenazin Dekanoat Dihidroklorida BPF1*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan uji Timbang saksama zat uji, larutkan dalam etanol *P* hingga kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama *Flufenazin Dekanoat Dihidroklorida BPF1*, larutkan dalam etanol *P* hingga kadar 20 mg per ml.

Fase gerak Campuran metanol *P*-air (9:1).

Prosedur Totolkan masing-masing 1 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang telah diimpregnasi dengan larutan tetradekana *P* dalam heksan *P* (1 dalam 20). Totolkan 1,0 µl natrium hidroksida 0,1 *N* pada totalan *Larutan baku*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut metanol P.

Larutan baku Gunakan pelarut metanol P.

Volume penotolan Gunakan 10 µl.

Fase gerak Buat campuran toluene P-etil asetat P-etanol P (6:2:2) dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1, kemudian semprot lempeng dengan asam sulfat P 50%.

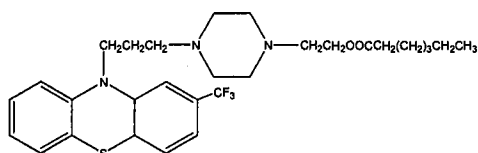
Interpretasi Tidak ada cemaran umum yang diamati lebih dari 1,0% dan total cemaran umum yang diamati tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial P, tambahkan 1 tetes kristal violet LP dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV hingga warna biru-hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 29,59 mg $C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FLUFENAZIN ENANTAT
Fluphenazine Enantate



2-[4-[3-[2-(Trifluorometil) fenotiazin-10-il]-propil]-1-piperazinil]etil heptanoat [2746-81-8]
 $C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$ BM 549,69

Flufenazin Enantat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Cairan kental; jernih sampai sedikit keruh, kuning pucat sampai kuning jingga; bau khas; tidak stabil terhadap cahaya kuat, stabil di udara pada suhu kamar.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, kloroform dan eter.

Baku pembanding Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI; tidak boleh dikeringkan; lakukan Penetapan Kadar Air <1031> Metode I, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. [Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, Baku pembanding dan larutan yang

mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 50 mg zat dan lebih kurang 50 mg Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI secara terpisah ke dalam tabung sentrifus kecil bersumbat kaca yang berbeda. Perlakukan tiap tabung sebagai berikut: Tambahkan 1,5 ml larutan natrium hidroksida P (1 dalam 250) dan campur. Tambahkan 2 ml karbon disulfida P, kocok kuat selama 2 menit dan sentrifus. Keringkan bagian bawah berupa lapisan bening dengan menyaring melewati 2 g natrium sulfat anhidrat P. Spektrum serapan inframerah zat dalam sel 0,1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam campuran asam klorida P-metanol P (8,5 dalam 1000), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI; daya serap molar masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm, berbeda tidak lebih dari 2,5%. [Catatan Bobot molekul flufenazin enantat dihidroklorida, $C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S \cdot 2HCl$ adalah 622,62].

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 30 bpi.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut etanol P.

Larutan baku Gunakan pelarut etanol P.

Fase gerak Buat campuran etanol P-asam asetat glasial P-air (3:1:1).

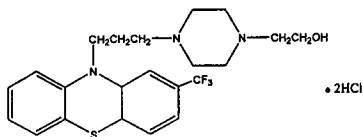
Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial P, tambahkan 1 tetes indikator 0,1 N LV sampai titik akhir biru-hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 27,49 mg $C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FLUFENAZIN HIDROKLORIDA Fluphenazine Hydrochloride



4-[3-[2-(Trifluorometil)fenotiazin-10-il] propil]-
1-piperazinetanol dihidroklorida [146-56-5]
C₂₂H₂₆F₃N₃OS.2HCl BM 510,44

Flufenazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₂H₂₆F₃N₃OS.2HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau. Melebur dalam rentang suhu 5° pada suhu di atas 225°.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam aseton, etanol dan kloroform; praktis tidak larut dalam benzen dan eter.

Baku pembanding *Flufenazin Hidroklorida BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

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 *Flufenazin Hidroklorida BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam metanol P (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Flufenazin Hidroklorida BPF1*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 259 nm berbeda tidak lebih dari 2,5%.

C. Larutan zat menunjukkan reaksi Klorida cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 30 bpi.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode I Memenuhi syarat.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan larutan zat dalam pelarut natrium hidroksida 0,1 M dalam metanol P.

Larutan baku Gunakan larutan zat dalam pelarut natrium hidroksida 0,1M dalam metanol P.

Fase gerak Buat campuran aseton P-sikloheksan P-dietilamin P (40:15:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran Kalium fosfat monobasa 0,05 M (atur pH 2,5 dengan penambahan asam fosfat P)-asetonitril P-metanol P (40:30:30) saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran yang mengandung 0,2% trietilamin P dalam Pengencer.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flufenazin Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam Pengencer, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 120 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda dan campur. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Pengencer sampai tanda dan campur. Saring, 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 12,5 cm dan berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif untuk 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, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg flufenazin hidroklorida, C₂₂H₂₆F₃N₃OS.2HCl, yang digunakan dengan rumus:

$$2000 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Flufenazin Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET FLUFENAZIN HIDROKLORIDA Fluphenazine Hydrochloride Tablet

Tablet Flufenazin Hidroklorida mengandung Flufenazin Hidroklorida, $C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Flufenazin Hidroklorida BPFi*; lakukan pengeringan pada 65° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya [*Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini lindungi zat uji, Baku pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.*]

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak aseton P-sikloheksan P-dietilamin P (40:15:1).

Larutan uji Masukkan dalam sebuah corong pisah sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 10 mg flufenazin hidroklorida, pada corong pisah kedua masukkan 10 mg *Flufenazin Hidroklorida BPFi*, tambahkan 5 ml air dan 20 ml *asam klorida encer P (1 dalam 120)* pada masing-masing corong pisah, kocok selama 10 menit. Ke dalam setiap campuran tambahkan 20 ml larutan kloroform jenuh natrium karbonat (1 dalam 10). Ekstraksi masing-masing campuran lima kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, goyang perlahan untuk mencegah pembentukan emulsi. Masukkan ekstrak ke dalam gelas piala 150 ml melalui penyaring yang diberi kapas yang telah dibasahi kloroform. Uapkan ekstrak pada penangas uap sampai kering dan larutkan residu dalam 0,5 ml campuran *metanol P-air (4:1)*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 10 mg *Flufenazin Hidroklorida BPFi*, lakukan prosedur seperti pada *Larutan uji*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng kromatografi ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot dengan semprotan ringan larutan *asam sulfat P* dalam *metanol P (2 dalam 5)*, amati bercak. Harga R_f dan warna bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$ yang terlarut, menggunakan prosedur yang tertera pada *Penetapan kadar*, dengan perbedaan sebagai berikut: *Fase gerak* menggunakan 0,3% *trietilamin P*; *Larutan uji*, encerkan larutan zat dengan sejumlah volume sama *Fase gerak*; *Larutan baku*, gunakan kadar dan komposisi yang sama dengan *Larutan uji*; *Sistem kromatografi* laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit; *Prosedur* suntikkan sejumlah volume lebih kurang 100 μ l.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan pengencer, Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Flufenazin Hidroklorida*.

Larutan uji Masukkan 6 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan pengencer*, kocok selama 1 jam dan sonikasi selama 10 menit atau hingga diperoleh suspensi yang merata. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar flufenazin hidroklorida 0,06 mg per ml. Saring, buang 5 ml filtrat pertama.

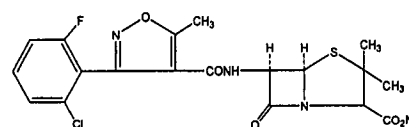
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg flufenazin hidroklorida, $C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$100CT \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Flufenazin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; T adalah jumlah dalam mg flufenazin hidroklorida dalam tablet; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

FLUKLOKSASILIN NATRIUM Flucloxacilline Sodium



Natrium (6R)-6-[3-(2-kloro-6-fluorofenil)-5-metilisoksazol-4-karboksamido] penisilinat monohidrat [1847-24-1]

$C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S \cdot H_2O$

BM 493,9

Flukloksasilin Natrium mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih; higroskopik.

Kelarutan Larut dalam 1 bagian air, 2 bagian metanol, 8 bagian etanol 96% dan 8 bagian aseton.

Baku pembanding *Flukloksasilin Natrium BPF1*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flukloksasilin Natrium BPF1*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10%.

Rotasi jenis<1081> Antara +158° dan +168°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; jika digunakan untuk sediaan parenteral lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 ml per kg bobot kelinci yang mengandung flukloksasilin natrium 6 mg per ml dalam *air untuk Injeksi P*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; jika digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral.

Diklorometan Tidak lebih dari 0,2% b/b; lakukan penetapan secara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*, menggunakan larutan dalam air yang mengandung (1) diklorometan 0,020% dan 1,2-dikloroetana 0,020% sebagai larutan baku internal, (2) zat uji 10%, (3) zat uji 10 % dan larutan baku internal 0,020%. Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom kaca 1,5 m x 4 mm berisi bahan penyangga tanah diatome yang tersilanisasi dan dicuci dengan asam, berukuran 100 sampai 120 mesh, disalut dengan *polietilen glikol 1000 P* 10% dan pertahankan suhu pada 60°. Hitung persentase diklorometan menggunakan bobot 1,325 g per ml pada suhu 20°.

Senyawa penyerap iodum Tidak lebih dari 5,0%, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 125 mg zat dalam *dapar fosfat pH 7,0* hingga volume 25 ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 10 ml *dapar fosfat pH 4,0* dan 10 ml *iodum 0,02 N LV* dan titrasi segera dengan natrium tiosulfat 0,01 N LV menggunakan indikator *kanji LP*, yang ditambahkan mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,01 N setara dengan 0,524 mg senyawa penyerap iodum

Air <1031> Metode I Antara 3,0% dan 4,3%; lakukan penetapan menggunakan 300 mg zat.

Penetapan kadar

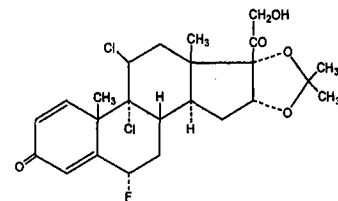
Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Flukloksasilin Natrium BPF1*; lakukan penetapan seperti tertera pada *Larutan uji*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 25 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan air sampai tanda. Pipet masing-masing 2 ml larutan di atas ke dalam dua tabung bersumbat. Ke dalam salah satu tabung tambahkan 10 ml *raksa(II)-imidazol LP*, tutup, campur dan masukkan ke dalam tangas air suhu 60° selama 25 menit, sambil sesekali digoyang. Keluarkan dari tangas air dan dinginkan dengan cepat hingga suhu 20° (larutan A). Ke dalam tabung ke dua tambahkan 10 ml air dan kocok (larutan B).

Prosedur Ukur segera serapan larutan A dan larutan B dari masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 346 nm terhadap blangko campuran 2 ml air dan 10 ml *raksa(II)-imidazol LP* untuk larutan A dan air untuk larutan B. Hitung jumlah dalam mg flukloksasilin natrium, $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$, menggunakan selisih serapan antara larutan A dan larutan B dari masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari kelembapan, suhu tidak lebih dari 25°. Jika akan digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral, wadah harus steril dan disegel sedemikian rupa hingga dapat mencegah masuknya mikroba.

FLUKLOROLON ASETONIDA Flucloroloni Acetonidum



9 α ,11 β -Dikloro-6 α -fluoro-21-hidroksi-16 α ,17 α -iso-propilidena-dioksipregna-1,4-diena-3,20-dion [3693-39-9]
 $C_{24}H_{29}Cl_2FO_5$ BM, 487,4

Fluklorolon Asetonida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{29}Cl_2FO_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih krem; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelaurutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol 96% dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding Fluklorolon Asetonida BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fluklorolon Asetonida BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,003% dalam metanol P pada panjang gelombang antara 220 nm dan 350 nm, menunjukkan maksimum hanya pada 236 nm; serapan pada 236 nm lebih kurang 0,96.

Rotasi jenis <1081> Antara +148° dan +158°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

Steroid asing dan cemaran lainnya Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan uji 1 Campur zat uji dalam volume sama metanol P dan kloroform P hingga kadar 2,0%.

Larutan uji 2 Campur zat uji dalam volume sama metanol P dan kloroform P hingga kadar 0,020%.

Larutan uji 3 Campur zat uji dalam volume sama metanol P dan kloroform P hingga kadar 0,010%.

Fase gerak Campuran toluen P-etanol mutlak P (97:3).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2* dan *Larutan uji 3* pada lempeng kromatografi silika gel G. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan sampai kering di udara, kembalikan ke dalam bejana kromatografi dan biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot dengan tetrazolium biru basa LP. Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan uji 2* dan tidak lebih dari satu bercak yang lebih intensif dari bercak *Larutan uji 3*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° pada tekanan tidak lebih dari 5,22 mmHg selama 3 jam, menggunakan 1 g.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol P-air (62:38). Buat larutan dalam *Fase gerak* yang mengandung (1) Fluklorolon Asetonida BPFI 0,0025% dan propil-4-hidroksibenzoat 0,00030% (baku internal), (2) zat uji 0,0025% dan (3) zat uji 0,0025% dan baku internal 0,00030%.

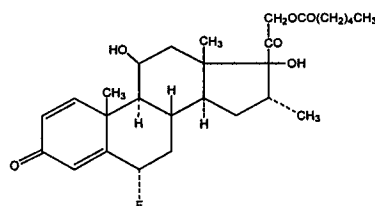
Prosedur Suntikkan secara terpisah larutan (1), (2) dan (3) ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan

kolom 30 cm x 3,9 mm dengan fase diam C (10 µm) (yang sesuai menggunakan µBondapak C 18). Dengan laju aliran 2 ml per menit, ukur serapan pada panjang gelombang 254 nm. Hitung jumlah dalam mg, C₂₄H₂₉Cl₂FO₅.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya.

FLUOKORTOLON HEKSANOAT

Fluocortolone Hexanoate



6α-Fluoro-11β,21-dihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-heksanoat [303-40-2]

C₂₈H₃₉FO₅

BM 474,60

Fluokortolon Heksanoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₈H₃₉FO₅, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai putih krem; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelaurutan Praktis tidak larut dalam air dan eter; sangat sukar larut dalam etanol dan metanol; sukar larut dalam aseton dan 1,4-dioksan; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding Fluokortolon Heksanoat BPFI; Prednison BPFI; Prednisolon Asetat BPFI; Kortison Asetat BPFI; Deoksikorton Asetat BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fluokortolon Heksanoat BPFI.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Penjerap Impregnasi lempeng kromatografi kering Kieselguhr G dengan cara memasukkan ke dalam bejana berisi campuran propana-1,2-diol P-aseton P (1:9) sebagai pelarut impregnasi, biarkan pelarut menguap. Gunakan dalam waktu 2 jam, dengan arah rambat *Fase gerak* sama dengan rambat pelarut impregnasi.

Larutan uji Campuran kloroform P-metanol P (9:1) yang mengandung zat uji 0,25%.

Larutan baku Campuran kloroform P-metanol P (9:1) yang mengandung Fluokortolon Heksanoat BPFI 0,25%.

Campuran larutan uji dan larutan baku Campuran kloroform P-metanol P (9:1) yang mengandung campuran volume sama Larutan uji dan Larutan baku.

Fase gerak Campuran sikloheksan P-toluen P (80:20).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl Larutan uji, Larutan baku dan Campuran larutan uji dan larutan baku. Gunakan Fase gerak. Angkat lempeng, biarkan Fase gerak menguap, panaskan pada suhu 120° selama 15 menit dan semprot lempeng panas dengan asam sulfat P 20% dalam etanol P. Panaskan pada suhu 120° selama 10 menit lagi, biarkan dingin dan amati di bawah cahaya biasa dan cahaya ultraviolet (365 nm). Bercak utama pada kromatogram dari Larutan uji sesuai dengan bercak dari Larutan baku. Bercak utama dari Campuran larutan uji dan larutan baku tampak sebagai bercak tunggal dan kompak.

C. Pada 1 mg zat, tambahkan 2 ml campuran asam sulfat P-asam asetat glasial P (3:2) dan panaskan di atas tangas air selama 1 menit: terjadi warna merah. Tambahkan 5 ml air: warna berubah menjadi merah ungu.

D. Panaskan 0,5 ml larutan jenuh kromium trioksida P dalam asam sulfat P dalam tabung reaksi kecil pada nyala api bebas hingga timbul asap putih pada bagian atas tabung: larutan membasahi dinding tabung reaksi dan tidak berminyak. Tambahkan 2 - 3 mg zat uji dan panaskan lagi pada api bebas hingga timbul asap putih: larutan tidak membasahi dinding tabung reaksi dan tidak mudah dituang dari tabung reaksi.

E. Panaskan 50 mg zat dengan 2 ml kalium hidoksida etanol 0,5 N dalam tangas air selama 5 menit. Tambahkan 3 ml air dan uapkan etanolnya. Tambahkan 2 ml asam sulfat P 50% dan panaskan di atas tangas air: terjadi bau asam heksanoat.

F. Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur <1021> Metode II Lebih kurang 244°.

Serapan cahaya Perbandingan serapan larutan yang dibuat dengan cara seperti tertera dalam Penetapan kadar, pada panjang gelombang serapan maksimum 242 nm terhadap 263 nm adalah antara 2,15 dan 2,35.

Rotasi jenis <1081> Antara +97° dan +103°, lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam 1,4-dioksan P yang dibuat dengan bantuan pemanasan.

Steroid asing sejenis Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Prosedur Totolkan secara terpisah pada lempeng silika gel G 3 µl larutan dalam aseton P yang mengandung (1) zat uji 0,50% dan 1 µl dari masing-masing larutan dalam campuran kloroform P dan metanol P (9:1) yang mengandung (2) Fluokortolon Heksanoat BPF1 1,5% dan (3) Prednison BPF1; Prednisolon Asetat BPF1; Kortison Asetat BPF1; Deoksikorton Asetat BPF1, masing-masing 0,030%. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran 1,2-dikloroetana P-metanol P-air (95:5:0,2) hingga merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat

lempeng, biarkan fase gerak menguap, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit, dinginkan dan semprot dengan biru tetrazolium alkali LP. Harga R_f warna dan intensitas bercak utama larutan (1) sesuai dengan larutan (2). Tidak ada bercak lain selain bercak utama dari larutan (1) yang lebih intensif dari bercak yang diperoleh pada larutan (3).

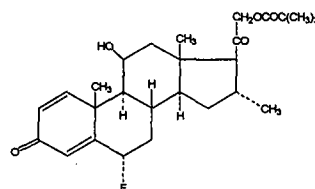
Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. Hitung jumlah dalam mg C₂₈H₃₉FO₅; serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm adalah 340.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya.

FLUOKORTOLON PIVALAT Fluocortolone Pivalate



6α-Fluoro-11β,21-dihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-pivalat [29205-06-9]

C₂₇H₃₇FO₅

BM 460,60

Fluokortolon Pivalat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₇H₃₇FO₅, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai putih krem; tidak atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam eter; agak sukar larut dalam etanol dan metanol; mudah larut dalam kloroform dan 1,4-dioksan.

Baku pembanding Fluokortolon Pivalat 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 *Fluokortolon Pivalat BPFi*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi B* dalam *Fluokortolon Heksanoat* menggunakan *Fluokortolon Pivalat BPFi* sebagai baku pembanding.

C. Pada 1 mg zat, tambahkan 2 ml campuran *asam sulfat P-asam asetat glasial P* (3:2) dan panaskan di atas tangas air selama 1 menit: terjadi warna merah. Tambahkan 5 ml air: warna berubah menjadi merah lembayung.

D. Panaskan 0,5 ml larutan jenuh *kromium trioksida P* dalam *asam sulfat P* dalam tabung reaksi kecil pada api langsung hingga timbul asap putih, larutan akan membasahi dinding tabung reaksi dan tidak berminyak. Tambahkan 2 sampai 3 mg zat uji dan panaskan lagi pada api langsung hingga timbul asap putih: larutan tidak membasahi dinding tabung reaksi dan tidak mudah tertuang dari tabung reaksi.

E. Panaskan 50 mg zat dengan 2 ml *kalium hidroksida etanol 0,5 N* dalam tangas air selama 5 menit. Tambahkan 2 ml air dan uapkan etanolnya. Tambahkan 2 ml *asam sulfat P 50%*, ekstraksi dengan 5 ml *eter P* dan uapkan eternya: terjadi bau asam pivalat.

Titik lebur <1021> *Metode I* Lebih kurang 187°.

Serapan cahaya Perbandingan serapan larutan yang dibuat dengan cara seperti tertera pada *Penetapan kadar* pada panjang gelombang serapan maksimum 242 nm terhadap 263 nm adalah antara 2,15 sampai 2,35.

Rotasi optik <1081> Antara +100° dan +105°, lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *1,4-dioksan P*.

Steroid asing sejenis Lakukan seperti tertera pada *Fluokortolon Heksanoat*, menggunakan 1 µl larutan 1,5% dalam pelarut campuran *kloroform P-metanol P* (9:1).

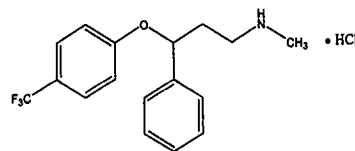
Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. Hitung jumlah dalam mg fluokortolon pivalat, C₂₇H₃₇FO₅, serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm adalah 350.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

FLUOKSETIN HIDROKLORIDA Fluoxetine Hydrochloride



(±)-*N*-metil-3-fenil-3-[(α , α , α -trifluoro-*p*-tolil)oksi] propilamin, hidroklorida [59333-67-4]

C₁₇H₁₈F₃NO.HCl

BM 345,79

Fluoksetin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₇H₁₈F₃NO.HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan diklorometan; mudah larut dalam etanol dan metanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Fluoksetin Hidroklorida BPFi*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Fluoksetin BPFi*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPFi*; berupa larutan yang mengandung lebih kurang 2 mg senyawa sejenis B fluoksetin dalam larutan *asam klorida P* (lebih kurang 0,01 N). Simpan dalam lemari pendingin. Setelah ampul dibuka, 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 *Fluoksetin Hidroklorida BPFi*.

B. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A fluoksetin tidak lebih dari 0,15%, α -[2-(metilamino)etil] benzenmetanol tidak lebih dari 0,25%; senyawa sejenis B fluoksetin tidak lebih dari 0,25% dan cemaran lain tidak lebih dari 0,1%. Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji 1 Timbang saksama lebih kurang 56 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 2 ml *Larutan uji 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 22 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam 10 ml *asam sulfat 1 N* dan panaskan hingga suhu 85° selama 3 jam. Dinginkan, masukkan 0,4 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml yang berisi lebih kurang 28 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPF1*, 1 mg *Senyawa Sejenis A Fluoksetin BPF1* dan 1 mg *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPF1*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir kurang lebih 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif α-[2-(metilamino)etil] benzenmetanol (jika ada), senyawa sejenis B fluoksetin (jika ada), senyawa sejenis A fluoksetin, fluoksetin dan 4-trifluorometilfenol berturut-turut lebih kurang 0,24; 0,27; 0,94; 1,0 dan 2,17. Perbandingan tinggi puncak senyawa sejenis A fluoksetin terhadap kedalaman lembah antara puncak fluoksetin dan puncak senyawa sejenis A fluoksetin (diukur dari tinggi puncak senyawa sejenis A fluoksetin) tidak lebih dari 1,1.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu eluasi fluoksetin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A fluoksetin dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_A}{r_A + r_U} \right)$$

r_A adalah respons puncak senyawa sejenis A fluoksetin dari *Larutan uji 2* dan r_U adalah respons puncak fluoksetin dari *Larutan uji 2*. Hitung persentase cemaran lain dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s + 5r_U} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji 1*; r_s adalah jumlah semua respons puncak, tidak termasuk fluoksetin dari *Larutan uji 1* dan r_U adalah respons puncak fluoksetin dari *Larutan uji 2*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar trietilamin Pipet 10 ml *trietilamin P*, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan lebih kurang

980 ml air dan atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar trietilamin-tetrahidrofur* *P* bebas stabilisator-*metanol P* (6:3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,11 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 11 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L7 yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir kurang lebih 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluoksetin hidroklorida, $C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluoksetin 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 rapat.

KAPSUL FLUOKSETIN Fluoxetine Capsule

Kapsul Fluoksetin mengandung Fluoksetin Hidroklorida setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fluoksetin Hidroklorida BPF1*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 10 mg fluoksetin, masukkan dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 10 ml *metanol P* dan saring. Bilas wadah dengan 5 ml *metanol P* dan saring bilasan, uapkan kumpulan filtrat dengan bantuan aliran udara dan

pemanasan ringan sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fluoksetin Hidroklorida BPFi.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah fluoksetin, C₁₇H₁₈F₃NO yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Suspensi dietilamin fosfat Masukkan 250 ml asetonitril P ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1,0 ml dietilamin P, campur dan atur pH hingga 3,5 dengan penambahan asam fosfat P [Catatan Dietilamin fosfat akan mengendap, karena itu simpan dalam keadaan tercampur baik.]

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P-dietilamin P (600:400:4). Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan asam fosfat P. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Buat larutan Fluoksetin Hidroklorida BPFi dengan kadar lebih kurang sama dengan Larutan uji. Pipet 5 ml larutan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 2,0 ml Suspensi dietilamin fosfat dan campur.

Larutan uji Saring lebih kurang 20 ml alikuot. Pipet 5 ml filtrat ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 2,0 ml Suspensi dietilamin fosfat dan campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L10. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 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 fluoksetin, C₁₇H₁₈F₃NO, yang terlarut dengan rumus:

$$900 C \left(\frac{309,33}{345,79} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Fluoksetin Hidroklorida BPFi dalam µg per ml Larutan baku; 309,33 dan 345,79 berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₁₇H₁₈F₃NO dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,25%; total cemaran tidak lebih dari 0,80%. Lakukan penetapan dengan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar trietilamin Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Fluoksetin Hidroklorida.

Fase gerak Buat campuran Dapar trietilamin-asetonitril P (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Fluoksetin Hidroklorida BPFi, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak, hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Keluarkan isi tidak kurang dari 20 kapsul secara sempurna dan campur. Timbang saksama sejumlah isi kapsul, setara dengan lebih kurang 20 mg fluoksetin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L10 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem selama tidak kurang dari 22 menit, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 1100 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar trietilamin, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Fluoksetin Hidroklorida.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 10 mg fluoksetin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda, campur dan saring.

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 fluoksetin, C₁₇H₁₈F₃NO, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{309,33}{345,79} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Fluoksetin Hidroklorida BPF_I dalam mg per ml Larutan baku; 309,33 dan 345,79 berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET FLUOKSETIN
Fluoxetine Tablet

Tablet Fluoksetin mengandung Fluoksetin Hidroklorida, C₁₇H₁₈F₃NO, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Fluoksetin Hidroklorida BPF_I; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. **Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPF_I;** berupa larutan yang mengandung lebih kurang 2 mg senyawa sejenis fluoksetin B dalam larutan asam klorida P (lebih kurang 0,01 N). Simpan dalam lemari pendingin. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan 1 tablet ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 10 ml kloroform P dan saring. Bilas wadah dengan 5 ml kloroform P dan saring, uapkan kumpulan filtrat dalam lemari asam dengan bantuan aliran udara dan pemanasan pada suhu rendah sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Fluoksetin Hidroklorida BPF_I.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml asam klorida 0,1 N
Alat tipe 1: 100 rpm
Waktu: 15 menit

Lakukan penetapan jumlah C₁₇H₁₈F₃NO yang terlarut dengan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan pasangan ion, Fase gerak dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku Buat larutan Fluoksetin Hidroklorida BPF_I dalam Media disolusi hingga kadar mendekati Larutan uji.

Larutan uji Gunakan 20 ml alikuotyang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 7,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 38°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak fluoksetin dan puncak α,α,α-trifluoro-p-kresol tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk puncak fluoksetin tidak lebih dari 1,7; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah fluoksetin, C₁₇H₁₈F₃NO, yang terlarut dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{309,33}{345,79} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Fluoksetin Hidroklorida BPF_I dalam mg per ml Larutan baku; 309,33 dan 345,79 berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₁₇H₁₈F₃NO dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,25% dan total cemaran tidak lebih dari 0,80%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan pasangan ion Larutkan 6,5 g natrium 1-oktansulfonat P dalam 1000 ml air, tambahkan 2,9 ml asam fosfat P dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan larutan natrium hidroksida P (1 dalam 5).

Fase gerak Buat campuran Larutan pasangan ion-asetonitril P (57:43), saring dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan resolusi Timbang lebih kurang 1 mg Senyawa sejenis B Fluoksetin BPF_I dan lebih kurang 13,5 mg Fluoksetin Hidroklorida BPF_I, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 2 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan lebih kurang 22 mg Fluoksetin Hidroklorida BPF_I dalam 10 ml asam sulfat I N, panaskan pada suhu lebih kurang 85° selama 3 jam dan dinginkan sampai suhu ruang. Encerkan dengan Fase

gerak sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan sensitivitas detektor Encerkan Larutan resolusi dengan Fase gerak (1 dalam 100).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Fluoksetin Hidroklorida BPF1, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak, hingga kadar lebih kurang 0,0135 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur dengan ukuran yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar fluoksetin lebih kurang 2 mg per ml. Saring sebagian larutan melalui penyaring yang sesuai dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 3,5µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi secara berturut-turut terhadap Fase gerak, Larutan sensitivitas detektor dan Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif α-[2-(metilamino)etil] benzenmetanol, senyawa sejenis B fluoksetin dan fluoksetin berturut-turut lebih kurang 0,19; 0,26 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak α-[2-(metilamino)etil] benzenmetanol dan puncak senyawa sejenis B fluoksetin tidak kurang dari 4,5 dan perbandingan "signal to noise" untuk Larutan sensitivitas detektor tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tiga kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{309,33}{345,79} \right) \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

309,33 dan 345,79 berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; C_s adalah kadar Fluoksetin Hidroklorida BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar fluoksetin dalam mg per ml Larutan uji; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji dan r_s adalah respons puncak fluoksetin dari Larutan baku.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan pasangan ion Larutkan 7,1 g natrium 1-pentansulfonat P dalam 1000 ml air, tambahkan 2,9 ml asam asetat glasial P dan atur pH hingga 5,0 dengan penambahan larutan natrium hidroksida P (1 dalam 5).

Fase gerak Buat campuran metanol P-Larutan pasangan ion (67:33), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg α,α,α-trifluoro-p-kresol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi lebih kurang 11 mg Fluoksetin Hidroklorida BPF1, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Fluoksetin Hidroklorida BPF1, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan lebih kurang 500 ml Fase gerak dan kocok untuk menghancurkan tablet. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda dan sonikasi selama 10 menit. Pipet sejumlah volume larutan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar fluoksetin lebih kurang 0,1 mg per ml. Saring dengan penyaring yang sesuai dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 7,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 38°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak fluoksetin dan puncak α,α,α-trifluoro-p-kresol tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan untuk puncak fluoksetin tidak lebih dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

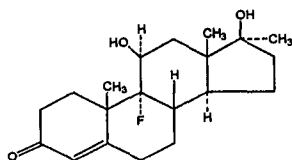
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000CD \left(\frac{309,33}{345,79} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Fluoksetin Hidroklorida BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; D adalah faktor pengenceran dalam pembuatan Larutan uji; 309,33 dan 345,79 berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan dalam suhu ruang terkendali.

FLUOKSIMESTERON Fluoxymesterone



9-Fluoro-11 β ,17 β -dihidroksi-17-metilandrosteron-4-en-3-on

[76-43-7]

C₂₀H₂₉FO₃

BM 336,45

Fluoksimesteron mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₀H₂₉FO₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 240° disertai penguraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Fluoksimesteron BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

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 *Fluoksimesteron BPF1*. Apabila terdapat perbedaan, larutkan masing-masing sejumlah zat uji dan baku pembanding dalam etanol mutlak P, uapkan hingga kering dan ulangi pengujian menggunakan sisa penguapan.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 10.000) dalam etanol P, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Fluoksimesteron BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Rotasi jenis <1081> Antara +104° dan +112°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam etanol P yang mengandung 100 mg dalam 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut metanol P.

Larutan baku Gunakan pelarut metanol P.

Volume penotolan Gunakan 10 μ l.

Fase gerak Buat campuran toluen P-etil asetat P-etanol P (6:2:2) dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>

Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan metilprednisolon dalam campuran kloroform P-metanol P (95:5) hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 200 μ g per ml.

Fase gerak Buat larutan campuran butil klorida P-butyl P jenuh air-tetrahidrofur P-metanol P-asam asetat glasial P (475:475:70:35:30).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksimesteron BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar 0,25 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Fluoksimesteron*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar 0,25 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 30 cm x 4 mm, berisi bahan pengisi L3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Faktor resolusi antara puncak *Fluoksimesteron* dan baku internal, tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

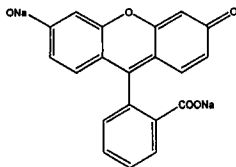
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Hitung jumlah dalam mg fluoksimesteron, C₂₀H₂₉FO₃, dalam contoh yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluoksimesteron BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fluoksimesteron dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

FLUORESEIN NATRIUM Fluorescein Sodium



Garam dinatrium fluoresein [518-47-8]
 $C_{20}H_{10}Na_2O_5$

BM 376,28

Fluoresein Natrium mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{10}Na_2O_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; merah jingga; tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Diasetilfluoresein BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutan berfluoresensi kuat, meskipun dalam larutan yang sangat encer. Fluoresensi tidak tampak jika larutan diasamkan dan timbul lagi jika larutan dibasakan.

B. Sisa setelah pembakaran, memberikan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Teteskan satu tetes larutan (1 dalam 2000) pada kertas saring: terjadi bercak kuning dan jika selagi basah dipaparkan terhadap uap brom selama 1 menit dan kemudian pada uap amoniak akan terjadi warna merah muda intensif.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 17,0%.

Seng Larutkan 100 mg dalam 10 ml larutan *natrium klorida P* jenuh, Tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N*, kocok saksama, saring dan Tambahkan 1 ml *kalium besi(II) sianida LP* ke dalam filtrat: tidak terjadi kekeruhan.

Akriflavin Larutkan 10 mg dalam 5 ml air dan tambahkan beberapa tetes larutan *natrium salisilat P* (1 dalam 10): tidak terbentuk endapan.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diasetilfluoresein BPFi*, larutkan dalam 10 ml *etanol P* dalam labu tentukur 100-ml. [Catatan 110,7 mg *Diasetilfluoresein BPFi* anhidrida setara dengan 100,0 mg *fluoresein natrium*.] Tambahkan 2 ml *natrium hidoksida 2,5 N*, panaskan di atas tangas uap pada suhu

didih selama 20 menit sambil sering digoyang. Dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan sejumlah larutan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar fluoresein natrium 1 µg per ml. Masukkan 3,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang telah berisi 20 ml *dapar borat alkali pH 9,0* dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan baku mengandung *Fluoresein Natrium BPFi* 0,03 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam air dan encerkan secara bertahap dengan air hingga kadar 1 µg per ml. Masukkan 3,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang telah berisi 20 ml *dapar borat alkali pH 9,0*, encerkan dengan air sampai tanda.

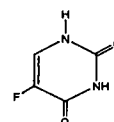
Prosedur Tentukan intensitas fluoresein *Larutan baku* dan *Larutan uji*, menggunakan fluorometer pada panjang gelombang eksitasi 485 nm dan panjang gelombang emisi 515 nm. Hitung jumlah dalam mg fluoresein natrium, $C_{20}H_{10}Na_2O_5$, yang digunakan dengan rumus:

$$3333C \left(\frac{I_U}{I_S} \right)$$

C adalah kadar fluoresein natrium dalam µg per ml *Larutan baku*; I_U dan I_S berturut-turut adalah harga fluoresensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FLUOROURASIL Fluorouracil



5- *Fluorourasil* [51-21-8]

$C_4H_3FN_2O_2$

BM 130,08

Fluorourasil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_4H_3FN_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Penanganan harus hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel *fluorourasil* dan hindari pemaparan terhadap kulit.]

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; praktis tidak berbau; terurai pada suhu lebih kurang 282°.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan eter.

Baku pembanding *Fluorourasil BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam sebelum

digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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 *Fluorourasil BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *Dapar asetat pH 4,7* (dibuat dari 8,4 g *natrium asetat P* dan 3,35 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml); menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada 5 ml larutan (1 dalam 100) Tambahkan 1 ml *air brom LP*: warna brom hilang.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kandungan fluor Tidak kurang dari 13,9% dan tidak lebih dari 15,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Catatan. Semua alat-alat laboratorium yang digunakan harus benar-benar bersih dan bebas residu fluorida. Dianjurkan menggunakan alat yang terbuat dari plastik untuk membuat, menyimpan larutan dan mengukur potensial.]

Larutan isopropanol Encerkan 295 ml *isopropanol P* dengan air hingga 500 ml.

Dapar Masukkan 55 g *natrium klorida P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 500 mg *natrium sitrat P*, 255 g *natrium asetat P* dan 300 ml air. Kocok hingga larut, Tambahkan 115 ml *asam asetat glasial P*, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 300 ml *isopropanol P* dan encerkan dengan air sampai tanda. pH larutan antara 5,0 dan 5,5.

Larutan blangko Pipet 15 ml *1,2-dimetoksietana P* ke dalam labu refluks alas datar 500-ml dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "Tambahkan *natrium bifenil P* dari vial 15 ml".

Elektrode kalomel yang dimodifikasi Campur 70 ml larutan segar *kalium klorida P* jenuh dengan 30 ml *isopropanol P*, isi elektrode dengan beningan dan biarkan terendam dalam sisa larutan selama tidak kurang dari 2 jam sebelum digunakan. Jika elektrode tidak digunakan, simpan dengan cara merendam dalam campuran *kalium klorida P-isopropanol P*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama 2,211 g *natrium fluorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 150° selama 4 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml dan larutkan dalam 200 ml air. Tambahkan 1 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 25),

encerkan dengan air sampai tanda. Simpan dalam wadah plastik. Satu ml setara dengan 1 mg fluorida.

Kurva baku Encerkan 10,0 ml *Larutan baku persediaan* dengan air hingga 100 ml. Pipet ke dalam 4 buah labu tentukur 100-ml, masing-masing 0,8; 1,0 ; 1,2 dan 1,6 ml larutan di atas. Tambahkan ke dalam tiap labu 15 ml *Larutan blangko*, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Gunakan berturut-turut larutan tersebut yang mengandung 0,8; 1,0; 1,2 dan 1,6 µg per ml untuk membuat kurva baku: Tentukan potensial tiap larutan seperti tertera pada *Prosedur*. Pada kertas grafik semilogaritmik, buat kurva dengan kadar fluor dalam mg per 100 ml sebagai absis dan potensial sebagai ordinat. Tarik garis lurus melalui titik yang diperoleh.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan lebih kurang 150 ml *1,2-dimetoksietana P*, kocok hingga larut, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu refluks alas datar 500 ml, tambahkan *natrium bifenil P* dari vial 15 ml melalui corong bertangkai panjang untuk mencegah percikan, goyangkan labu dengan hati-hati dan tutup dengan kaca arloji, biarkan pada suhu kamar selama 20 menit. Dengan hati-hati, tambahkan 50,0 ml *isopropanol P*, sambil digoyang, tambahkan 10,0 ml *hidrogen peroksida P* 30%, 4,0 ml *natrium hidroksida 1 N*, hubungkan labu dengan pendingin balik yang sebelumnya telah dibilas dengan air dan *isopropanol P* kemudian dikeringkan. Letakkan labu pada lempeng pemanas dengan suhu lebih kurang 245° dan refluks selama 1 jam. Dinginkan hingga suhu ruang, bilas pendingin balik dengan 15 ml *Larutan isopropanol*, pindahkan isi labu ke dalam labu tentukur 250-ml dengan *Larutan isopropanol* sebagai pembilas, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Prosedur Ukur potensi *Larutan uji* dalam mV menggunakan pH meter dengan reproduibilitas minimum ±0,2 mV yang dilengkapi dengan elektrode ion fluorida spesifik dan *Elektrode pembanding kalomel yang termodifikasi* terbungkus kaca. Pada pengukuran, rendam elektrode dalam larutan yang telah dimasukkan ke dalam gelas piala plastik 100 ml berisi batang pengaduk berlapis plastik yang sesuai, letakkan gelas piala di atas pengaduk magnetik, hati-hati jangan sampai timbul panas, aduk selama 2 menit sebelum membaca hasil. Keringkan elektrode sebelum pengukuran berikutnya, hati-hati jangan menggores permukaan elektrode ion spesifik. Hitung jumlah fluor dalam mg per 100 ml *Larutan uji* menggunakan *Kurva baku*. Hasil dalam persen diperoleh dengan mengalikan jumlah fluor di atas dengan faktor 138,9.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan air yang telah diawaudarakan dan saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluorourasil BPFi*, larutkan dalam air. Jika perlu encerkan hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan sejumlah volume larutan ini dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm, berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluorourasil, $C_4H_3FN_2O_2$, dengan rumus:

$$2C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluorourasil BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fluorourasil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI FLUOROURASIL Fluorouracil Injection

Injeksi Fluorourasil adalah larutan steril Fluorourasil dalam *Air untuk Injeksi*, dibuat dengan penambahan natrium hidroksida. Tiap ml mengandung tidak kurang dari 45 mg dan tidak lebih dari 55 mg $C_4H_3FN_2O_2$. [Catatan Jika terbentuk endapan pada suhu rendah, larutkan kembali dengan pemanasan hingga suhu 60° sambil dikocok kuat dan biarkan dingin hingga suhu tubuh sebelum digunakan.]

Baku pembanding *Fluorourasil BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida *P* pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFi*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh 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 kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Asamkan secara hati-hati sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg fluorourasil dengan asam asetat glasial *P*. Aduk dan dinginkan sebentar hingga diperoleh endapan fluorourasil, kumpulkan endapan, cuci dengan 1 ml air dan keringkan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida *P* pada suhu 80° selama 4 jam: sisa menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *fluorourasil*.

C. Menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi C* dalam *Fluorourasil*.

pH <1071> Antara 8,6 dan 9,4.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,33 unit Endotoksin FI per mg fluorourasil.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fluorourasil*.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 50 mg fluorourasil ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan sejumlah volume larutan ini dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

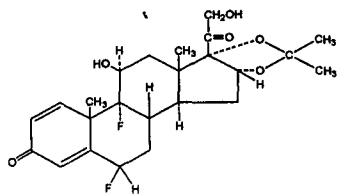
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluorourasil, $C_4H_3FN_2O_2$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluorourasil BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fluorourasil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu ruang, terhindar dari pembekuan dan cahaya.

FLUOSINOLON ASETONIDA
Fluocinolone Acetonide



6 α ,9-Difluoro-11 β ,16 α ,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-di-ena-3,20-dion, siklik 16,17-asetat dengan aseton [67-73-2]

C₂₄H₃₀F₂O₆ BM 452,50
 Dihidrat BM 488,53

Fluosinolon Asetonida berbentuk anhidrat atau mengandung 2 molekul air; mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₄H₃₀F₂O₆, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur dalam air; putih atau praktis putih; tidak berbau; stabil. Meleleh pada suhu 270° dengan perubahan komposisi.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam metanol; sukar larut dalam eter dan kloroform.

Baku pembanding *Fluosinolon Asetonida BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluosinolon Asetonida BPF1*. Jika timbul perbedaan, larutkan zat uji dan baku pembanding dalam etil asetat P, uapkan larutan sampai kering dan ulangi pengujian dengan menggunakan residu.

B. Memenuhi *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji kadar 5 mg per ml dalam aseton P

Larutan baku kadar 5 mg per ml dalam aseton P

Penjerap Lempeng silika gel P.

Fase gerak Campuran nitrometana P-diklorometan P-metanol P (50:50:1)

Penampak bercak Cahaya ultraviolet.

Rotasi jenis <1081> Antara +98° dan +108°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam metanol P yang mengandung 100 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk anhidrat dan tidak lebih dari 8,5% untuk

bentuk hidrat; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P-tetrahidrofuran P (77:13:10) dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Fluosinolon Asetonida BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 23 ml campuran asetonitril P-tetrahidrofuran P (13:10) dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 23 ml campuran asetonitril P-tetrahidrofuran P (13:10) dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 10 cm x 4,5 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir diatur hingga waktu retensi fluosinolon asetonida antara 9 dan 13 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

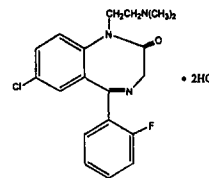
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluosinolon asetonida, C₂₄H₃₀F₂O₆, dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Fluosinolon Asetonida 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.

FLURASEPAM HIDROKLORIDA
Flurazepam Hydrochloride



7-Kloro-1-[2-(dietilamino)etil]-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on dihidroklorida [1172-18-5]

C₂₁H₂₃ClFN₃O.2HCl

BM 460,81

Flurasepam Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{21}H_{23}ClFN_3O$. 2HCl dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; agak putih sampai kuning; tidak berbau. Larutan dalam air bereaksi asam terhadap lakmus. Melebur pada lebih kurang 212° disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan etanol; sukar larut dalam isopropanol dan kloroform.

Baku pembanding *Flurasepam Hidroklorida BPFI*; terlindung cahaya. Lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. *Senyawa sejenis C Flurasepam BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *Senyawa sejenis F Flurasepam BPFI*. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *Silika gel P* pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flurasepam Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Flurasepam Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*. Totolkan masing-masing 10 µl larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) zat uji 3 mg per ml dan (2) *Flurasepam BPFI* 3 mg per ml. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *etil asetat P-amonium hidroksida P* (200:1) dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat panjang lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Amati dan tandai bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

D. Pada 2 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N*; larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*, menggunakan 5 tetes *perak nitrat LP*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° di atas *Silika gel P* selama 4 jam. Lindungi terhadap cahaya.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Batas ion fluorida Tidak lebih dari 0,05%. [*Catatan Lakukan penetapan menggunakan peralatan dari plastik.*]

Dapar pH 5,25 Timbang lebih kurang 110 g *natrium klorida P* dan 1 g *natrium sitrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dalam 700 ml air. Tambahkan dengan hati-hati 150 g *natrium hidroksida P*, kocok hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan dengan hati-hati 450 ml *asam asetat glasial P* sambil diaduk dan dinginkan. Tambahkan 600 ml *isopropil alkohol P* dan encerkan dengan air sampai tanda: pH larutan antara 5,0 dan 5,5.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 221 mg *natrium fluorida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 20 ml air. Tambahkan 1,0 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500) dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung 1 mg ion fluorida per ml. Simpan dalam wadah plastik tertutup rapat.

Enceran larutan baku Encerkan bertahap sejumlah *Larutan baku* dengan *Dapar pH 5,25* hingga diperoleh masing-masing 100 ml larutan dengan kadar 1, 3, 5 dan 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 5,25* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titrimetri <711>* ukur secara bersamaan potensial dalam mV *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan pH meter dengan reproduibilitas minimum ±0,2 mV, dilengkapi dengan sistem elektroda ion spesifik kalomel fluorida berlapis kaca [*Catatan Pada saat pengukuran, celupkan elektroda dalam larutan dengan pengaduk magnetik yang dilapisi politetrafluoroetilen dalam gelas piala 150 ml, aduk dengan pengaduk yang diisolasi bagian atas sampai tercapai keseimbangan (1 - 2 menit) dan catat voltase. Bilas dan keringkan elektroda diantara pengukuran dengan hati-hati untuk mencegah kerusakan kristal elektroda ion spesifik.*] Gambarkan hubungan logaritma kadar ion fluorida *Larutan baku* dalam µg per ml terhadap voltase dalam mv. Dari hasil pengukuran voltase *Larutan uji* dan kurva baku, tentukan kadar ion fluorida larutan uji dalam µg per ml.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda.

Larutan pembanding I Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis C Flurasepam BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 100 µg per ml.

Larutan pembanding II Timbang sejumlah Senyawa sejenis F Flurasepam BPFi, larutkan dalam metanol P hingga kadar 100 µg per ml.

Fase gerak Campuran eter P-dietilamin P (150:4).

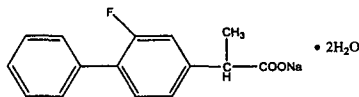
Prosedur Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan uji, Larutan pembanding I dan Larutan pembanding II pada lempeng kromatografi silika gel P. Biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dilapisi kertas saring dan telah dijenuhkan dengan Fase gerak eter P-dietilamin P (150:4), (buang Fase gerak, ganti dengan Fase gerak segar, kemudian lempeng dimasukkan) hingga Fase gerak merambat lebih kurang 16 cm. Angkat lempeng, biarkan Fase gerak menguap tidak lebih dari 5 menit. Ganti Fase gerak dengan Fase gerak segar dengan komposisi yang sama, lakukan pengembangan ulang. Angkat lempeng, biarkan Fase gerak menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Ukuran dan intensitas tiap bercak Larutan uji tidak lebih besar dari ukuran bercak Larutan pembanding dengan harga R_f yang sesuai [tidak lebih besar dari 0,1 % 5-kloro-2-(2-dietilamino-etilamino)-2'-fluorobenzofenonhidroklorida (Senyawa sejenis C Flurasepam) dan tidak lebih besar dari 0,1% 7-kloro-5-(2-fluorofenil)- 1,3-dihidro-2H-1,4 benzodiazepin-2-on (Senyawa sejenis F Flurasepam).]

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, larutkan dengan 80 ml asam asetat glasial P dan tambahkan 20 ml raksa(II) asetat LP. Titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan sistem elektroda kalomel kaca. Lakukan penetapan blanko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 23,04 mg C₂₁H₂₃ClFN₃O.2HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

FLURBIPROFEN NATRIUM Flurbiprofen Sodium



Natrium (±)-2-[2-Fluoro-4-bifenilil] propionat dihidrat
C₁₅H₁₂FNaO₂·2H₂O BM 302,28
Anhidrat BM 266,25

Flurbiprofen Natrium mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% C₁₅H₁₂FNaO₂·2H₂O.

Baku pembanding Flurbiprofen BPFi; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, di atas fosfor pentoksida P dalam tabung pengering pada suhu 55° selama 2 jam sebelum digunakan. Flurbiprofen Natrium BPFi; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 1 mmHg di atas fosfor pentoksida P dalam tabung pengering pada suhu 60° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Asam 2-(4-Bifenilil)Propionat BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Flurbiprofen Natrium BPFi.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam dapar pH 6,0 yang mengandung 2,42 g natrium fosfat monobasa P dan 660 mg natrium fosfat dibasa P dalam air hingga 1000 ml menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Flurbiprofen Natrium BPFi. Daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 246 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Residu hasil pembakaran menunjukkan reaksi Natrium cara A dan B seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -0,45° dan +0,45°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam metanol P yang mengandung 500 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak kurang dari 11,3% dan tidak lebih dari 12,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 1 mmHg di atas fosfor pentoksida P dalam tabung pengering pada suhu 60° selama 18 jam, menggunakan lebih kurang 300 mg zat.

Logam berat <371> Metode I 10 bpj.

Penetapan kadar dan batas asam 2-(4-bifenilil) propionat

Pelarut Buat campuran metanol P-air (2:1).

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-air-asam asetat glasial P (500:490:10), saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku persediaan I Timbang saksama sejumlah Flurbiprofen BPFi, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku 1 Pipet 5,0 ml *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Larutan mengandung flurbiprofen 0,05 mg per ml.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah *Asam 2-(4-Bifenilil)Propionat BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan baku 2 Masukkan 5,0 ml *Larutan baku persediaan 2* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Larutan mengandung asam 2-(4-bifenilil)propionat 0,75 µg per ml.

Larutan resolusi Masukkan 5,0 ml *Larutan baku persediaan 1* dan 2,0 ml *Larutan baku persediaan 2* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam 2-(4-bifenilil)propionat dan flurbiprofen tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_{15}H_{12}FNaO_2 \cdot 2H_2O$ dalam natrium flurbiprofen yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{302,28}{244,26} \right) \left(\frac{200.000 C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

302,28 dan 244,26 berturut-turut adalah bobot molekul flurbiprofen natrium dihidrat dan flurbiprofen anhidrat; *C* adalah kadar flurbiprofen BPF1 dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg flurbiprofen natrium yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah luas puncak flurbiprofen *Larutan uji* dan *Larutan baku 1*. Hitung persentase asam 2-(4-bifenilil)propionat dalam flurbiprofen natrium yang digunakan dengan rumus:

$$200.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam 2-(4-bifenilil)propionat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku 2*; *W* adalah bobot dalam mg natrium flurbiprofen yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah luas puncak asam 2-(4-bifenilil)propionat *Larutan uji* dan *Larutan baku 2*: tidak lebih dari 1,5%.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

FRAKSI FAKTOR VIII KERING Antihemophily Fraction Factor VIII Dried Human Antihemophily Fraction

Fraksi Faktor VIII Kering dibuat dari plasma darah manusia yang berasal dari donor sehat, sedapat mungkin disertai uji klinik, uji laboratorium dan telah diketahui riwayat mediknya, bebas dari infeksi yang dapat ditularkan melalui transfusi darah atau derivat darah. Pemeriksaan dan pengujian ditetapkan oleh instansi yang berwenang; terutama untuk uji terhadap antigen permukaan hepatitis B dan antibodi HIV dengan metode peka dan memberikan hasil negatif.

Metode pembuatan dirancang untuk dapat mencegah penularan atau inaktivasi organisme penyebab infeksi. Fraksi antihemofili dibuat dengan teknik fraksionasi yang sesuai, fraksi yang diperoleh dilarutkan dalam pelarut yang sesuai, dibagikan ke dalam wadah steril dan segera dibekukan. Sediaan dibuat beku kering, wadah ditutup kedap dengan hampa udara atau diisi gas nitrogen bebas oksigen atau gas inert lain, sebelum ditutup kedap untuk mencegah kontaminasi mikroba. Tidak boleh ditambahkan pengawet antimikroba. Zat antivirus dapat ditambahkan tetapi tidak merusak produk dan tidak menyebabkan efek merugikan pada manusia. Dapat ditambahkan heparin. Pembuatan dapat dilakukan dengan berbagai cara tergantung aktivitas yang diharapkan dan tingkat kemurniannya.

Bila dilarutkan dalam air sejumlah volume sama dengan *Air untuk injeksi* yang tertera pada etiket, mengandung tidak kurang dari 3,0 unit per ml dan tidak kurang dari 0,1 unit per mg protein.

Pemerian Serbuk atau padatan rapuh; putih atau kuning pucat.

Identifikasi

A. Menyebabkan pengurangan waktu jendal bila dilakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

B. Lakukan reaksi pengendapan menggunakan antiserum khas terhadap protein plasma manusia dan antiserum khas terhadap protein plasma dari setiap galur hewan domestik yang umum digunakan untuk pembuatan sediaan biologik. Sediaan yang mengandung protein asal manusia memberikan reaksi negatif dengan antiserum khas terhadap protein plasma galur lain.

Keasaman atau kebasaaan <1071> pH 6,8 sampai 7,4; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Kelarutan dalam air Lakukan penetapan dengan cara menambahkan air suhu 20° - 25° perlahan-lahan ke dalam sediaan uji suhu sama. Campur sambil diputar, hindari terbentuk busa; sediaan uji larut sempurna dalam waktu 30 menit, terbentuk larutan tidak berwarna atau agak kuning, jernih atau sedikit opalesen. Tidak terbentuk koagulasi bila disimpan pada suhu 20° - 25° selama 3 jam setelah konstitusi.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih 0,02 mmHg selama 24 jam, menggunakan 0,5 mg zat.

Hemaglutinin, anti-A dan anti-B Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air dengan metode tidak langsung yang sesuai seperti tertera di bawah ini. Larutan 1 dalam 64 tidak menunjukkan aglutinasi. Encerkan sejumlah larutan dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga mengandung 3 unit per ml. Buat dua seri pengenceran yang sama dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*. Pada tiap larutan dari satu seri pengenceran tambahkan volume sama suspensi sel darah merah golongan A₁ 5% v/v, yang sebelumnya telah dicuci tiga kali dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*. Pada masing-masing enceran seri yang lain tambahkan volume sama suspensi sel darah merah golongan B 5% v/v yang sebelumnya telah dicuci tiga kali dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*. Inkubasi pada suhu 37° selama 30 menit dan cuci sel tiga kali dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*. Tambahkan anti globulin manusia polivalen, biarkan kontak dengan sel selama 30 menit. Tanpa disentrifus amati aglutinasi dari setiap suspensi di bawah mikroskop.

Antigen permukaan Hepatitis B Tidak mengandung antigen permukaan Hepatitis B. Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air dengan metode yang peka seperti penetapan secara radio-imuno.

Toksisitas abnormal Memenuhi syarat Uji toksisitas abnormal seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>. Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *Air untuk Injeksi P* dengan sejumlah volume mengandung 1,5 unit pada tiap mencit dan sejumlah volume mengandung 15 unit pada tiap marmut.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *air untuk injeksi P* dengan sejumlah volume yang mengandung 10 unit per kg bobot kelinci.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air.

Protein total Lakukan penetapan dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah* <591>. Bila perlu encerkan dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga diperoleh larutan yang mengandung 15 mg protein per 2 ml. Masukkan 2 ml larutan ke dalam tabung sentrifuga alas bulat, tambahkan 2 ml larutan *natrium molibdat P 7,5%* dan 2 ml campuran *asam sulfat bebas nitrogen P* dan air (1:30). Kocok, sentrifus selama 5 menit, tuang beningan dan letakkan tabung sentrifus di atas kertas saring dalam posisi terbalik, biarkan dalam posisi terbalik hingga kering. Tetapkan kadar nitrogen dalam residu. Hasil yang diperoleh kalikan 6,25 untuk memperoleh kadar protein.

Fibrinogen Tidak lebih dari 80% protein total terdiri dari fibrinogen. Encerkan 1 ml larutan dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga 10 ml. Pada sejumlah volume larutan yang mengandung 15 mg fibrinogen tambahkan trombin secukupnya untuk mengkoagulasi protein dan biarkan selama 2 jam. Kumpulkan jendalan, cuci dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*, tetapkan kadar nitrogen dalam residu dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah* <591>. Hasil yang diperoleh kalikan 6,25 untuk memperoleh kadar fibrinogen.

Potensi Potensi perkiraan tidak kurang dari 80% dan tidak lebih dari 125% dari yang tertera pada etiket. Batas keyakinan tidak kurang dari 64% dan tidak lebih dari 156% dari potensi yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Fraksi Faktor VIII* <141>.

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu di bawah 8° terlindung cahaya. Dengan kondisi penyimpanan seperti di atas, potensi diharapkan memenuhi syarat selama 2 tahun sejak tanggal penetapan potensi. Fraksi faktor VIII kering setelah dikonstitusi harus diberikan hanya dengan alat yang dilengkapi dengan penyaring.

FRAKSI FAKTOR IX KERING **Fraction Factor IX Desiccate**

Fraksi Faktor IX Kering banyak mengandung faktor penjudalan II, IX dan X juga dapat mengandung faktor penjudalan VII. Dibuat dari plasma darah manusia dari donor sehat. Sedapat mungkin disertai uji klinik, uji laboratorium dan dengan riwayat medik telah diketahui, bebas dari infeksi yang dapat ditularkan melalui transfusi darah atau derivat darah. Pemeriksaan dan pengujian ditetapkan oleh instansi yang berwenang, terutama uji antigen permukaan hepatitis B dan antibodi HIV dengan metode peka, dan memberikan hasil negatif.

Metode pembuatan terutama bertujuan untuk memperkecil trombogenesis dan mencegah penularan atau menginaktifkan organisme penyebab infeksi.

Fraksi faktor IX dibuat dengan teknik fraksinasi dari plasma yang telah dipisahkan dari komponen selular dengan cara yang sesuai. Fraksi yang diperoleh dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan disterilkan dengan cara penyaringan, dibagikan ke dalam wadah steril dan dibekukeringkan. Kemudian wadah ditutup kedap dengan hampa udara atau dapat diisi gas *nitrogen bebas oksigen P* atau gas inert lain yang sesuai sebelum di tutup kedap untuk mencegah kontaminasi mikroba.

Bila isi wadah dilarutkan dalam air volume sama dengan *Air untuk Injeksi* yang tertera pada etiket, larutan mengandung faktor jendal IX tidak kurang dari 20 unit per ml, tidak kurang dari 0,2 unit faktor jendal IX per mg protein, tidak lebih dari 300 mmol ion natrium per liter, tidak lebih dari 60 mmol sitrat per liter dan tidak lebih dari 50 mmol ion fosfat per liter. Dapat mengandung heparin tidak lebih dari 0,15 unit Heparin per unit faktor jendal IX.

Pemerian Serbuk atau padatan rapuh; putih atau agak berwarna.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan metode khas untuk faktor jendal IX, menggunakan larutan segar dalam air; dapat memperbaiki abnormalitas penjudalan pada plasma yang kekurangan faktor jendal IX.

pH <1071> Antara 6,7 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Kelarutan dalam air Lakukan penetapan dengan menambahkan air secara perlahan-lahan pada suhu 18° - 22° ke dalam sediaan uji pada suhu sama. Campur sambil diputar, hindari terbentuknya busa: sediaan uji larut sempurna dalam waktu 10 menit dan jernih.

Faktor jendal teraktivasi Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air. Bila sediaan mengandung heparin, netralkan heparin terlebih dahulu dengan penambahan sejumlah *Injeksi Protamin Sulfat* seperti tertera pada uji *Heparin*. Masukkan ke dalam tabung plastik 0,1 ml *plasma sedikit platelet P* dan 0,1 ml larutan *sefalin P* dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* dengan jumlah yang sesuai. Masukkan dalam tangas air pada suhu 37° (*Larutan sefalin P* yang sesuai adalah yang dapat memberikan waktu jendal kontrol antara 200 dan 300 detik; sebagai perkiraan pengenceran awal dapat dicoba 50 hingga 200 kali). Setelah tepat 1 menit tambahkan 0,1 ml *dapar tris-klorida pH 7,5*; kemudian segera tambahkan 0,1 ml *kalsium klorida 0,025 M* dan catat waktu jendal (kontrol). Ulangi percobaan menggunakan masing-masing larutan berikut sebagai pengganti *dapar tris-klorida pH 7,5*. Larutan 1) *Larutan uji*; Larutan 2) encerkan 1 bagian volume Larutan 1 hingga 10 bagian volume dengan *dapar tris-klorida pH 7,5*; Larutan 3) encerkan 1 bagian Larutan 1 hingga 100 bagian volume dengan *dapar tris-klorida pH 7,5*. Catat waktu jendal. Waktu jendal kontrol tidak

kurang dari 200 detik dan waktu jendal masing-masing dari 3 larutan uji tidak kurang dari 150 detik.

Heparin Untuk sediaan yang mengandung heparin lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air. Buat beberapa campuran masing-masing mengandung 0,5 ml larutan uji dan 10 µl dari satu seri pengenceran *Injeksi Protamin Sulfat* mengandung antara 0 dan 5 mg protamin sulfat per ml. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Faktor jendal teraktivasi* mulai dari kata "Masukkan ke dalam tabung plastik" dan berakhir pada kata "catat waktu jendal (kontrol)". Ulangi percobaan, sebagai pengganti *dapar tris-klorida pH 7,5* gunakan masing-masing campuran larutan uji dan larutan protamin sulfat, catat waktu jendal. Jumlah protamin sulfat yang memberikan waktu jendal tersingkat sebanding dengan jumlah protamin sulfat yang diperlukan untuk menetralkan heparin yang terdapat dalam 0,5 ml larutan uji. Hitung kadar heparin dalam unit per ml berdasarkan anggapan bahwa 10 µg protamin sulfat menetralkan 1 unit heparin. Uji tidak abash kecuali bila waktu jendal kontrol tidak kurang dari 200 detik. Dari hasil penetapan kadar untuk potensi hitung unit heparin per unit faktor jendal IX.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 0,02 mmHg selama 24 jam, menggunakan tidak kurang dari 100 mg zat.

Toksisitas abnormal Memenuhi syarat uji toksisitas abnormal seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>; lakukan penetapan menggunakan dosis uji sejumlah volume larutan yang mengandung 150 unit per kg bobot tubuh, dengan melarutkan dalam *air untuk injeksi P*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji sejumlah volume larutan yang mengandung 50 Unit per kg bobot kelinci, dengan melarutkan dalam *Air untuk injeksi P*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air.

Protein total Lakukan penetapan dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah* <591>.

Ion natrium Lakukan penetapan dengan *Spektrofotometri atom: emisi dan serapan* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Pada 10 ml larutan uji tambahkan sejumlah air hingga 100 ml, encerkan 10 ml dengan air hingga 500 ml. Ukur serapan pada 589 nm dan gunakan larutan natrium sebagai larutan baku yang dibuat dengan melarutkan 508,4 mg *natrium klorida P* yang sebelumnya telah

dikeringkan hingga bobot tetap pada suhu 130°, encerkan dalam air hingga 1000 ml. Larutkan dengan sejumlah air hingga mengandung 200 µg per ml.

Ion sitrat Encerkan 1 ml sediaan uji dengan sejumlah air hingga mengandung lebih kurang setara dengan 2 mM ion sitrat, tambahkan volume sama larutan *asam trikloroasetat P 10%*, panaskan dalam tangas air pada suhu 60° selama 5 menit. Sentrifus, pipet 1 ml beningan ke dalam tabung bersumbat kaca, tambahkan 1,3 ml *piridin P* dan 5,7 ml *anhidrida asetat P*. Campur dan masukkan segera ke dalam tangas air pada suhu 31°, biarkan selama 35 menit hingga terjadi warna. Ukur serapan pada 425 nm. Lakukan penetapan blangko menggunakan 1 ml larutan *asam trikloroasetat P 5%*, dengan cara yang sama mulai dari “tambahkan 1,3 ml *piridin P*”. Hitung kadar ion sitrat dari kurva kalibrasi yang dibuat menggunakan satu seri larutan mengandung berbagai kadar *trinitrium sitrat P* dalam larutan *asam trikloroasetat P 5%* dengan cara yang sama, dapat digunakan kadar ion sitrat yang sesuai dari kadar 0,5 - 1,5 mM.

Ion fosfat Encerkan 1 ml sediaan uji dengan sejumlah larutan *asam trikloroasetat P 5%* hingga mengandung lebih kurang 1 mM ion fosfat. Panaskan campuran dalam tangas air pada suhu 60° selama 5 menit. Sentrifus dan pipet 1 ml beningan ke dalam labu tentukur 10-ml. Tambahkan 0,05 ml *fenolfstalein LP*, *natrium hidroksida I N* hingga tepat netral dan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml yang lain, tambahkan 4 ml air, 1 ml *asam sulfat 5 M*, 1 ml larutan *amonium molibdat P 2,5%* dan 1 ml larutan *kalium iodida P 20%*, campur pada tiap penambahan. Tutup labu, panaskan dalam tangas air selama tepat 15 menit, dinginkan. Tambahkan sejumlah larutan *natrium sulfit P 0,5%* hingga terjadi warna biru dan tambahkan 0,2 ml berlebih, kemudian tambahkan air secukupnya sampai tanda. Ukur serapan maksimum larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 830 nm. Lakukan penetapan blangko menggunakan 1 ml larutan *asam trikloroasetat P 5%* dengan cara yang sama. Hitung kadar ion fosfat dari kurva kalibrasi yang dibuat menggunakan satu seri larutan *natrium fosfat dibasa P* dalam larutan *asam trikloroasetat P 5%* dari kadar 0,5 - 1,5 mM.

Potensi Tidak kurang dari 80% dan tidak lebih dari 125% dari potensi yang tertera pada etiket. Batas keyakinan tidak kurang dari 64% dan tidak lebih dari 156% dari potensi yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Fraksi Faktor IX <151>*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah steril berisi gas *nitrogen P* atau hampa udara, tertutup kedap yang dapat mencegah kontaminasi mikroba dan uap air, terlindung cahaya, pada suhu di bawah 8°.

FRAKSI PROTEIN PLASMA

Larutan Protein Plasma Plasma Protein Fraction

Larutan Protein Plasma adalah larutan air isotonik protein plasma atau serum mengandung albumin dan globulin yang distabilkan sedemikian sehingga dapat mempertahankan kelarutannya setelah dipanaskan.

Plasma atau serum diperoleh dari donor sehat yang secara klinis, uji laboratorium terhadap darah dan riwayat medik, bebas dari zat yang dapat menularkan infeksi melalui transfusi darah atau derivat darah.

Pemeriksaan dan pengujian yang dilakukan ditetapkan oleh instansi yang berwenang, terutama uji antigen permukaan hepatitis B dan antibodi HIV dengan metode yang peka dan memberikan hasil negatif terhadap kedua hal tersebut.

Pemisahan protein dilakukan dengan kondisi terkendali terutama pH, kekuatan ion dan suhu, sehingga produk akhir tidak kurang dari 85% protein total adalah albumin.

Larutan protein plasma tersedia sebagai larutan isotonik mengandung 4,0% - 5,0% protein total. Untuk mengatasi pengaruh pemanasan dapat ditambahkan stabilisator yang sesuai, seperti natrium kaprilat dengan kadar tertentu, tetapi tidak boleh ditambahkan pengawet antimikroba pada setiap tahap pembuatan. Larutan disterilkan dengan penyaringan, dibagikan secara aseptik ke dalam wadah steril dan ditutup untuk mencegah kontaminasi mikroba. Larutan dalam wadah akhir dipanaskan pada suhu 60° selama 10 jam. Kemudian diinkubasi pada suhu 30° - 32° selama tidak kurang dari 14 hari atau pada suhu 20° - 25° selama tidak kurang dari 4 minggu dan amati secara visual adanya kontaminasi mikroba.

Pemerian Cairan jernih berwarna kuning pucat dapat terbentuk sedikit endapan pada waktu penyimpanan, endapan hilang bila dikocok.

Baku pembanding Larutan Protein Plasma Manusia untuk Elektroforesis BPF1.

Identifikasi

A. Lakukan reaksi pengendapan menggunakan antiserum spesifik terhadap protein plasma manusia dan antiserum spesifik terhadap protein plasma dari setiap galur hewan domestik yang umum digunakan untuk pembuatan sediaan biologik. Sediaan mengandung protein asal manusia dan memberikan reaksi negatif terhadap antiserum spesifik terhadap protein plasma galur lain.

B. Lakukan penetapan dengan cara imunoelektroforesis yang sesuai, bandingkan serum manusia normal dan sediaan uji menggunakan antiserum, keduanya diencerkan hingga mengandung 1% protein. Komponen utama sediaan uji sesuai dengan serum manusia normal.

Larutan dapat mengandung sejumlah kecil protein plasma lain.

C. Elektrofotogram yang diperoleh dari uji komposisi protein dapat dibedakan dari larutan albumin.

Keasaman atau kebasaaan pH 6,7 - 7,3; lakukan penetapan dengan mengencerkan zat uji dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga mengandung 1% protein.

Alkalin fosfatase Tidak lebih dari 0,1 unit protein per g. Pada campuran 0,5 ml larutan uji dan 0,5 ml *dapar dietanolamin pH 10,0* dalam kuvet spektrofotometer pada suhu 36,8° - 37,2°; tambahkan 0,1 ml *nitrofenil fosfat LP*. Ukur serapan pada 405 nm terus menerus selama tidak kurang dari 30 detik sejak penambahan *nitrofenil fosfat LP*. Hitung aktivitas alkalin fosfatase pada suhu 37° dalam unit per g protein dengan rumus:

$$\frac{118,3x}{P}$$

P adalah kandungan protein dalam g per liter yang diperoleh dari *Penetapan kadar*; *x* adalah kenaikan serapan per menit.

Haem Encerkan zat dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga mengandung 1% protein. Ukur serapan larutan pada 403 nm: tidak lebih dari 0,15. Gunakan air sebagai blangko.

Polimer dan agregat Fraksi mengandung tidak lebih dari 10% nitrogen total. Lakukan penetapan seperti pada *Polimer dan agregat* yang tertera pada *Larutan albumin*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Eksklusi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> menggunakan 2 ml larutan uji. Kromatograf pada suhu ruang menggunakan (a) kolom (1 m x 25 mm) diisi dekstran saling silang yang sesuai untuk fraksinasi butiran protein dengan rentang bobot molekul antara 5000 dan 350.000 (Sephadex G150) (b) *Fase gerak dapar fosfat campuran pH 7,0 mengandung azida*, laju alir lebih kurang 20 ml (4 ml per cm² luas potongan kolom) per jam dan (c) pengukuran pada 280 nm. Kumpulkan eluat dalam fraksi lebih kurang 4 ml dan gabungkan fraksi yang memberikan puncak sama. Untuk masing-masing fraksi gabungan lakukan *Kadar Nitrogen* <581>. Tidak lebih dari 10% nitrogen total terdapat dalam fraksi gabungan dengan protein yang tidak tersisa.

Kalium <351> Tidak lebih dari 50 µmol K per g protein. Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri Atom: Emisi dan Serapan* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Gunakan larutan 1,144 g *kalium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 130° dalam air hingga 1000 ml sebagai blangko.

Natrium <351> Mengandung 95% - 105% dari yang tertera pada etiket, untuk hal tertentu, tidak lebih dari

160 mmol Na per liter. Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Gunakan larutan 508,4 mg *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 130° dalam air hingga 1000 ml sebagai blangko.

Komposisi protein Lakukan penetapan dengan *Metode II Elektrofosis selulosa asetat* seperti tertera pada *Elektrofosis* <831> menggunakan larutan sebagai berikut:

Larutan 1 Encerkan sediaan uji dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga mengandung 2% protein.

Larutan 2 Encerkan *Larutan Protein Plasma Manusia untuk Elektrofosis BPF1* dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga mengandung 2% protein. Pita bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* mengandung tidak lebih dari 15%. Uji tidak absah kecuali perbandingan protein dalam pita bercak utama yang diperoleh dari *Larutan (2)* dalam batas yang tertera pada *Larutan Protein Plasma Manusia untuk Elektrofosis BPF1*.

Toksisitas abnormal Memenuhi syarat uji Toksisitas abnormal seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi In-vivo* <251>.

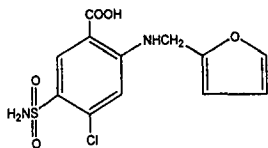
Pirogen <231> Memenuhi syarat, lakukan penetapan menggunakan dosis uji 3 ml per kg bobot kelinci.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Mengandung 95% - 105% protein dari jumlah tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Darah* <591>. Encerkan sediaan uji dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 15 mg protein per 2 ml. Masukkan 2 ml larutan ke dalam tabung sentrifuga beralas bulat, tambahkan 2 ml larutan *natrium molibdat P* 7,5% dan 2 ml campuran air-asam sulfat bebas nitrogen *P* (30:1). Kocok dan sentrifus selama 5 menit, tuang beningan, letakkan tabung terbalik pada kertas saring hingga kering. Lakukan penetapan kadar nitrogen dari residu dan hasil yang diperoleh kalikan 6,25 untuk memperoleh kadar protein.

Wadah dan penyimpanan Pada suhu 2° - 25°, terlindung cahaya. Bila disimpan pada suhu 2° - 8° diharapkan memenuhi syarat selama 5 tahun sejak sediaan dipanaskan pada suhu 60° selama 10 jam. Bila disimpan pada suhu tidak lebih dari 25° diharapkan memenuhi syarat selama 3 tahun sejak sediaan dipanaskan pada suhu 60° selama 10 jam.

FUROSEMIDA Furosemide



Asam 4-kloro-*N*-furfuril-5-sulfamoilantranilat [54-31-9]
 $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ BM 330,74

Furosemida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir kuning; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, dimetilformamida dan larutan alkali hidroksida; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter; sangat sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Furosemida BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. *Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Asam 2-kloro-4-*N*-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Furosemida BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 125.000) dalam natrium hidroksida 0,02 *N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Furosemida BPFi*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 271 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 5 mg zat dalam 10 ml metanol *P*. Masukkan 1 ml larutan ke dalam labu, tambahkan 10 ml asam klorida 2,5 *N* dan refluks di atas tangas uap selama 15 menit. Dinginkan, tambahkan 15 ml natrium hidroksida 1 *N* dan 5 ml larutan natrium nitrit *P* (1 dalam 1000). Biarkan selama 3 menit, tambahkan 5 ml larutan amonium sulfamat *P* (1 dalam 200), campur dan tambahkan 5 ml larutan *N*-1-naftiletilediamina dihidroklorida *P* (1 dalam 1000) yang dibuat segar: terjadi warna merah sampai merah ungu.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat tidak lebih dari 0,5% dan asam 2-kloro-4-*N*-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat tidak lebih dari 0,5%. [Catatan Lindungi larutan *Furosemida* dari cahaya.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-tetrahidrofur-an asam asetat glasial *P* (70:30:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pengencer Larutkan 1,92 g natrium 1-pentanasulfonat *P* dalam 22 ml asam asetat glasial *P* dalam labu tentukur 1000-ml. Encerkan dengan campuran asetonitril-*P*-air (50:50) sampai tanda.

Larutan baku Buat larutan dalam Larutan pengencer hingga diperoleh larutan masing-masing mengandung *Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat BPFi* dan *Asam 2-kloro-4-*N*-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat BPFi* 5,0 µg per ml.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah *Furosemida BPFi* dan *Asam 2-kloro-4-*N*-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat BPFi* dalam Larutan pengencer sehingga diperoleh larutan yang mengandung berturut-turut 20 dan 12 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dalam Larutan pengencer hingga tanda untuk memperoleh kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 dan 272 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. [Catatan Cemar asam 2,4-dikloro-5-sulfamoilbenzoat tidak memberikan respons pada 272 nm dan cemar asam 2,4-bis (furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat memberikan serapan sangat kuat pada 254 nm.) Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan penyuntikan Larutan resolusi beberapa kali, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. [Catatan *Furosemida* memberikan respons pada 254 nm dengan waktu retensi lebih kurang 10 menit]; Simpangan baku relatif luas puncak furosemida tidak lebih dari 1,0% dan resolusi, *R*, antara furosemida dan asam 2-kloro-4-*N*-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat tidak kurang dari 2,8.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak [Catatan Waktu elusi tidak kurang dari 2,5 kali waktu retensi puncak furosemida.] Jumlah luas puncak pada 254 nm sebelum puncak furosemida

dari kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dari luas puncak asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat dari kromatogram *Larutan baku* pada 254 nm. Jumlah luas puncak pada 272 nm setelah puncak furosemida dari kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dari luas puncak asam 2-kloro-4-N-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat dari kromatogram *Larutan baku* pada 272 nm.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida *P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 50 ml dimetilformamida *P* yang telah ditambah 3 tetes biru bromotimol *LP* dan sebelumnya telah dinetralkan dengan natrium hidroksida 0,1 *N*. Titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 *N LV* sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 *N*
setara dengan 33,07 mg $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

INJEKSI FUROSEMIDA

Furosemide Injection

Injeksi Furosemida adalah larutan steril Furosemida dalam *Air untuk Injeksi*, dibuat dengan penambahan natrium hidroksida *P*. Mengandung Furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Larutan jernih, tidak berwarna.

Baku pembanding *Furosemida BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. *Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Asam 2-kloro-4-N-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFi* [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 40 mg furosemida, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan 2,0 ml larutan ini dengan natrium hidroksida 0,02 *N* dalam labu tentukur 100-ml kedua sampai tanda. Larutkan lebih kurang 10 mg *Furosemida BPFi* dalam 6,0 ml natrium hidroksida 0,1 *N* dalam labu tentukur

25-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif 2,0 ml larutan dengan natrium hidroksida 0,02 *N* untuk memperoleh larutan baku dengan kadar 8 µl per ml. Ukur spektrum serapan ultraviolet kedua larutan; spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,6 unit Endotoksin FI per mg furosemida.

pH <1071> Antara 8,0 dan 9,3.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat Tidak lebih dari 1,0%. [*Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya.*] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan pengencer, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada *Senyawa sejenis dalam Furosemida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat BPFi*, larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar 10,0 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 10 mg furosemida, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *Larutan pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak yang diperoleh dari *Larutan baku* masing-masing pada 254 nm.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar [*Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya.*] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan pengencer, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi buat seperti tertera pada *Senyawa sejenis dalam Furosemida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Furosemida BPFi*, larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg furosemida, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *Larutan pengencer* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada uji batas *Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat*. Ukur respons puncak pada 254 nm. Hitung jumlah dalam mg

furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dalam tiap injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Furosemida BPFi dalam µg per ml Larutan baku; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml Larutan uji; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, tidak tembus cahaya, dari kaca Tipe I.

TABLET FUROSEMIDA Furosemide Tablet

Tablet Furosemida mengandung Furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Furosemida BPFi; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. **Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat BPFi**; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. **Asam 2-kloro-4-N-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoat BPFi**; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg furosemida ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 25 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, biarkan selama 30 menit, dengan sekali-kali dikocok. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan, buang 10 ml filtrat pertama, pipet 2,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml kedua. Tambahkan *natrium hidroksida 0,02 N* sampai tanda, lanjutkan seperti uji Identifikasi yang tertera pada *Injeksi Furosemida*, mulai dari "Larutkan lebih kurang 10 mg Furosemida BPFi".

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 5,8*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku Furosemida BPFi dalam media yang sama, pada panjang gelombang titik isosbestik lebih kurang 274 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada tiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat Tidak lebih dari 0,8%. [*Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya.*] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan pengencer, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada *Senyawa sejenis dalam Furosemida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah **Asam 4-Kloro-5-sulfamoilantranilat BPFi**, larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar 8,0 µg per-ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 10 mg furosemida, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *Larutan pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak yang diperoleh dari *Larutan baku* masing-masing pada 254 nm.

Penetapan kadar [*Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya.*] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan pengencer, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Buat menurut cara penetapan *Senyawa sejenis* seperti tertera pada *Furosemida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah **Furosemida BPFi**, larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar 1,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 50 mg furosemida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 30 ml *Larutan pengencer*, sonikasi selama 10 menit. Tambahkan *Larutan pengencer* sampai tanda, saring, buang 10 ml filtrat pertama.

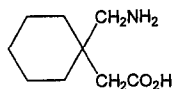
Prosedur Lakukan menurut **Prosedur** dalam uji **Asam 4-kloro-5-sulfamoilantranilat** seperti tertera pada *Injeksi furosemida*. Hitung jumlah dalam mg furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar **Furosemida BPFi** dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah luas puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

GABAPENTIN
Gabapentin



Asam 1-(Aminometil)sikloheksanasetat [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, larutan basa dan 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 sikloheksan karboksilat], (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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

A. **Batas cemaran yang terehuasi 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]

² Faktor 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 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; 0,014 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 tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak-puncak utama dengan waktu retensi relatif seperti 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 respons 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 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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 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 *D gabapentin* dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFi*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak gabapentin tidak kurang dari 1900 lempeng teoritis. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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, $C_9H_{17}NO_2$, 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.

KAPSUL GABAPENTIN Gabapentin Capsule

Kapsul Gabapentin mengandung Gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

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] ($C_9H_{15}NO$ 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 BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,06 N yang dibuat dengan menambahkan 51 ml asam klorida P ke dalam 10.000 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_9H_{17}NO_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFi*, 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 aliquot yang telah disaring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 μm .

Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 dan 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 BPFi* 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Lakukan seperti 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 tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFi*, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 gabapentin A 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 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_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 tertera pada *Kromatografi*<931>.

Pengencer Larutkan 1,2 g kaliumfosfat 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPF1*, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 7000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

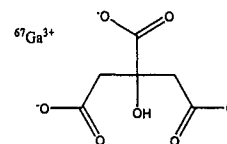
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$ dari yang tertera pada etiket, dalam serbuk kapsul dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Gabapentin 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 *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu ruang.

INJEKSI GALIUM ⁶⁷Ga SITRAT Gallium Citrate Ga⁶⁷ Injection



*Gallium*⁶⁷*Ga sitrat* (1:1) [41183-64-6; 52260-70-5]
 $C_6H_5^{67}GaO_7$

Injeksi Gallium ⁶⁷Ga Sitrat adalah larutan steril radioaktif galium ⁶⁷Ga sitrat bebas pembawa dalam air untuk pemberian intravena. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah galium ⁶⁷Ga sebagai sitrat yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (µCi atau mCi) per ml, pada saat kalibrasi

dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 3,0% dari total radioaktivitas. Dapat mengandung pengawet atau penstabil.

Baku pembanding Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri*; mengandung tidak lebih dari 175/V unit Endotoksin FI per ml injeksi; V adalah jumlah dosis total maksimum yang dianjurkan, dalam ml pada waktu dan tanggal kadaluwarsa.

pH <1071> Antara 4,5 dan 8,0.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 93,3; 184,6 dan 300,2 KeV yang sama seperti galium ⁶⁷Ga yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian yang diketahui.

Kemurnian radionuklida Tidak kurang dari 99% dari total radioaktivitas sebagai galium ⁶⁷Ga pada saat kalibrasi; lakukan penetapan dengan menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas* <1171>.

Kemurnian radiokimia Tidak kurang dari 97,0% total radioaktivitas pada galium sitrat bila diukur pada titik awal fase gerak (harga R_F sama atau lebih besar dari 0,9). Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi kertas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan 10 µl - 20 µl injeksi pada lebih kurang 3 cm dari ujung kertas kromatografi ukuran 550 mm x 30 mm. Bila totolan basah, eluasi secara kromatografi kertas menaik hingga 14 cm, pada suhu ruang menggunakan fase gerak yang dibuat dengan mencampur larutan natrium asetat 1,36% dalam air dan larutan asam asetat glasial 0,58% dalam air masing-masing sebanyak 100 ml. Biarkan hingga agak kering, tutup dengan plester bening dan tetapkan distribusi radioaktivitas dengan menatah kromatograf menggunakan detektor terkolimasi radiasi yang sesuai.

Syarat lain Memenuhi syarat *Injeksi*, kecuali bahwa injeksi boleh diberikan sebelum uji sterilitas selesai, uji sterilitas harus dilakukan pada hari akhir produksi dan tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah* <1131>.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (µCi atau mCi) per ml Injeksi galium ⁶⁷Ga sitrat menggunakan alat pencacah yang

sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas* <1171>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan dalam Injeksi*, pada etiket harus juga tertera: (1) Waktu dan tanggal kalibrasi, (2) Jumlah galium ⁶⁷Ga sebagai galium sitrat yang dinyatakan dalam total MBq (µCi atau mCi) dan kadar dinyatakan dalam MBq (µCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, (3) Tanggal dan waktu kadaluwarsa, (4) Pernyataan "Awas Bahan Radioaktif", (5) Dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (6) Waktu paro galium ⁶⁷Ga adalah 78,26 jam.

GARAM ORALIT Oral Rehydration Salt

Garam Oralit adalah campuran kering dari natrium klorida, kalium klorida, natrium bikarbonat dan dekstroza (anhidrat). Sebagai alternatif dapat digunakan natrium sitrat (anhidrat atau dihidrat) untuk menggantikan natrium bikarbonat. Sebagai pengganti dekstroza anhidrat dapat digunakan dekstroza monohidrat. Natrium bikarbonat atau natrium sitrat dikemas terpisah. Garam oralit mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah ekivalen natrium Na⁺, kalium K⁺, klorida Cl⁻ dan bikarbonat HCO₃⁻ atau sitrat C₆H₅O₇⁻³ dihitung dari jumlah natrium klorida, kalium klorida dan natrium bikarbonat atau natrium sitrat (anhidrat atau dihidrat) yang tertera pada etiket. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dekstroza anhidrat C₆H₁₂O₆ atau dekstroza monohidrat C₆H₁₂O₆.H₂O dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung penambah rasa yang sesuai.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Identifikasi

A. Larutan menunjukkan reaksi nyala untuk *Natrium* dan *Kalium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Bila mengandung natrium bikarbonat, pada waktu melarut membentuk gelembung dan gas yang menunjukkan reaksi *Bikarbonat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Bila mengandung *natrium sitrat* menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>; gunakan 3 hingga 5 tetes larutan yang dikonstitusikan seperti tertera pada etiket dan 20 ml campuran *piridin P* dan *anhidrida asetat P*.

E. Bila mengandung dekstroza: Tambahkan beberapa tetes larutan yang dikonstitusikan seperti tertera pada

etiket pada 5 ml tembaga(II) tartrat alkalis LP panas: terbentuk endapan merah tembaga(II) oksida (menunjukkan adanya dekstrosa).

F. Bila dipanaskan serbuk akan meleleh, mengembang dan gosong, menimbulkan bau gula terbakar.

Keseragaman bobot Timbang saksama isi 20 kemasan yang dipilih secara acak, tentukan bobot rata-rata isi kemasan. Perbedaan dalam persen bobot isi tiap kemasan terhadap bobot rata-rata tiap isi kemasan, tidak satupun lebih dari 10% dan tidak lebih dari 2 kemasan lebih dari 5%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 50° hingga bobot tetap.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,8; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dikonstitusikan seperti tertera pada etiket.

Isi minimum <861> Dengan persyaratan sebagai berikut: Bobot bersih rata-rata isi dari 10 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket dan bobot bersih isi dari 10 wadah masing-masing tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari jumlah yang tertera pada etiket. Jika tidak lebih dari satu wadah yang bobot bersih isi kurang dari 95% tapi tidak kurang dari 90% atau lebih dari 105%, tetapi tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket, lakukan penetapan bobot bersih isi dari 20 wadah tambahan. Bobot bersih rata-rata dari 30 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket dan tidak lebih dari satu wadah yang bobot bersihnya kurang dari 95% tapi tidak kurang dari 90% atau lebih dari 105% tetapi tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Dalam melakukan penetapan kadar natrium dan kalium, klorida, bikarbonat dan sitrat dihitung dari jumlah total natrium klorida, kalium klorida, natrium bikarbonat atau natrium sitrat yang tertera pada etiket setara dengan jumlah ekivalen natrium Na^+ , kalium K^+ , klorida Cl^- dan bikarbonat HCO_3^- , atau sitrat $C_6H_5O_7^{3-}$.] [Lihat Tabel].

| Komponen | mg ekivalen dari masing-masing gram komponen | | | | |
|-------------------------|--|-------|--------|-----------|------------------|
| | Na^+ | K^+ | Cl^- | HCO_3^- | $C_6H_5O_7^{3-}$ |
| Natrium klorida | 393,4 | - | 606,6 | - | - |
| Kalium klorida | - | 524,4 | 475,6 | - | - |
| Natrium bikarbonat | 273,6 | - | - | 726,4 | - |
| Komponen | mg ekivalen dari masing-masing gram komponen | | | | |
| | Na^+ | K^+ | Cl^- | HCO_3^- | $C_6H_5O_7^{3-}$ |
| Natrium sitrat anhidrat | 267,2 | - | - | - | 732,8 |
| Natrium sitrat dihidrat | 234,5 | - | - | - | 643,0 |

Penetapan kadar dekstrosa

Larutan persediaan Masukkan isi dari satu atau lebih wadah dosis satuan garam oralit atau timbang saksama sejumlah isi dari satu wadah satuan ganda, setara dengan lebih kurang 20 g dekstrosa dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Masukkan 50,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 0,2 ml amonium hidroksida 6 N, encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Simpan larutan persediaan untuk penetapan kadar natrium dan kalium, penetapan kadar klorida, bikarbonat dan sitrat.]

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada Penetapan Rotasi Optik <1081>. Ukur rotasi sudut dalam tabung polarimeter yang sesuai pada 25°. Hitung jumlah dalam g dekstrosa anhidrat, $C_6H_{12}O_6$ dalam wadah dosis satuan atau wadah yang digunakan atau dalam serbuk yang diambil dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$\left(\frac{200}{52,7}\right)\left(\frac{a}{l}\right)$$

52,7 adalah rotasi jenis dekstrosa anhidrat; a adalah rotasi dari hasil pengamatan yang telah dikoreksi, dalam derajat dan l adalah panjang tabung polarimeter, dalam dm. Jika yang dipakai dekstrosa monohidrat, hitung jumlah dekstrosa monohidrat, $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ dengan rumus yang sama, dengan mengganti nilai rotasi jenis untuk dekstrosa monohidrat menjadi 47,9.

Penetapan kadar natrium dan kalium

Larutan persediaan natrium Timbang saksama 14,61 g natrium klorida P yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam. Masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan air sampai tanda dan campur.

Larutan persediaan kalium Timbang saksama 18,64 g kalium klorida P yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam. Masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan air sampai tanda dan campur.

Larutan litium encer Masukkan 1,04 g litium nitrat P ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan surfaktan nonionik yang sesuai, kemudian tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku Masukkan 5,0 ml Larutan persediaan natrium dan 5,0 ml Larutan persediaan kalium ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan Larutan litium encer sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung 11,50 µg natrium, Na^+ dan 19,55 µg kalium, K^+ .

Larutan uji 1 Ukur saksama sejumlah volume sisa Larutan persediaan untuk Penetapan kadar dekstrosa, jika perlu encerkan dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,23 mg natrium, Na^+ per ml. Masukkan

5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan litium encer* sampai tanda.

Larutan uji 2 Ukur saksama sejumlah volume sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa*, jika perlu encerkan dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,39 mg kalium, K^+ per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan litium encer* sampai tanda.

Prosedur Gunakan fotometer nyala yang sesuai, atur hingga pembacaan nol dengan *Larutan litium encer*, ukur bersamaan emisi nyala natrium *Larutan baku* dan *Larutan uji 1* pada panjang gelombang emisi maksimum lebih kurang 589 nm. Hitung jumlah dalam mg Na^+ dalam wadah dosis satuan, atau wadah yang digunakan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$0,23 \left(\frac{L_{Na}}{D_{Na}} \right) \left(\frac{R_{U,Na}}{R_{S,Na}} \right)$$

L_{Na} adalah jumlah dalam mg natrium, Na^+ dalam wadah dosis satuan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda, dihitung dari jumlah natrium klorida dan natrium bikarbonat (atau natrium sitrat) yang tertera pada etiket; D_{Na} adalah kadar natrium dalam mg per ml *Larutan uji 1*, berdasarkan volume dari sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* yang digunakan dan faktor pengenceran; $R_{U,Na}$ dan $R_{S,Na}$ berturut-turut adalah emisi nyala natrium dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku*. Dengan cara yang sama ukur emisi nyala kalium dari *Larutan baku* dan *Larutan uji 2* pada panjang gelombang emisi maksimum lebih kurang 766 nm. Hitung jumlah K^+ dalam mg dalam wadah dosis satuan atau wadah yang digunakan atau dalam serbuk yang diambil dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$0,391 \left(\frac{L_K}{D_K} \right) \left(\frac{R_{U,K}}{R_{S,K}} \right)$$

L_K adalah jumlah dalam mg kalium, K^+ dalam wadah dosis satuan, wadah yang digunakan atau dalam serbuk yang diambil dari wadah satuan ganda, dihitung dari jumlah kalium klorida yang tertera pada etiket; D_K adalah kadar kalium dalam mg per ml *Larutan uji 2*, berdasarkan volume dari sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* yang digunakan dan faktor pengenceran; $R_{U,K}$ dan $R_{S,K}$ berturut-turut adalah emisi nyala kalium dari *Larutan uji 2* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar klorida Ukur saksama sejumlah volume sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* setara dengan lebih kurang 55 mg klorida (Cl^-), masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga terbentuk endapan perak klorida dan larutan berwarna merah muda pucat dengan menggunakan *kalium kromat LP* sebagai indikator. Hitung jumlah dalam mg Cl^- dalam wadah

dosis satuan, wadah yang digunakan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$354,5 \left(\frac{T}{V} \right)$$

T adalah volume dalam ml *perak nitrat 0,1 N* yang dibutuhkan; V adalah volume dalam ml *Larutan persediaan* yang digunakan.

Penetapan kadar bikarbonat (jika ada) Ukur saksama sejumlah volume *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* setara dengan lebih kurang 100 mg bikarbonat (HCO_3^-), masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 25 ml air dan 3 tetes *jingga metil LP*, titrasi dengan *asam klorida 0,1 N LV*. Hitung jumlah dalam mg HCO_3^- , dalam wadah dosis satuan, wadah yang digunakan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$610,2 \left(\frac{T}{V} \right)$$

T adalah volume dalam ml *asam klorida 0,1 N LV* yang dibutuhkan; V adalah volume dalam ml *Larutan persediaan* yang digunakan.

Penetapan kadar sitrat (jika ada) Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 20 g amonium sulfat *P* dalam campuran air-asetonitril *P* (980:20). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah natrium sitrat yang telah dikeringkan pada suhu 180° selama 18 jam, larutkan dalam air hingga kadar natrium sitrat anhidrat lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* setara dengan lebih kurang 180 mg sitrat ($C_6H_5O_7^{3-}$), masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 20 cm x 4,8 mm berisi bahan pengisi *L8*, laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak sitrat lebih kurang 3 menit, efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Kondisikan kolom beberapa jam sebelum digunakan dengan melakukan serangkaian suntikan larutan baku. Jika faktor ikutan lebih dari 2, kondisikan kolom beberapa jam dengan laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit dengan

menambahkan 1 g natrium sitrat P pada tiap 1000 ml Fase gerak. Kemudian cuci kolom dengan Fase gerak selama beberapa menit sebelum digunakan.]

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 sitrat ($C_6H_5O_7^{3-}$), dalam wadah dosis satuan, atau wadah yang digunakan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$\left(\frac{189,12}{258,07}\right)\left(10.000\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

189,12 dan 258,07 berturut-turut adalah bobot molekul sitrat ($C_6H_5O_7^{3-}$), dan natrium sitrat anhidrat; C adalah kadar natrium sitrat anhidrat, dalam mg per ml Larutan baku; V adalah volume dalam ml, dari Larutan persediaan yang digunakan untuk membuat Larutan baku; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak sitrat yang diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak lebih dari 30°. Natrium bikarbonat atau natrium sitrat dapat dipisahkan dari campuran dan dikemas dalam wadah terpisah dalam satu kemasan.

Penandaan Mencantumkan nama dan jumlah dalam g setiap komponen dalam wadah dosis satuan atau jumlah dalam g garam dalam wadah satuan ganda, serta berat bersih setiap wadah dan petunjuk untuk konstitusi. Sisa larutan tidak digunakan setelah 24 jam dari konstitusi. Pada etiket kemasan dosis tunggal, mencantumkan tidak dibuka sampai waktu digunakan.

GELATIN

Gelatin

Gelatin adalah suatu zat yang diperoleh dari hidrolisa parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang hewan. Gelatin yang berasal dari prekursor yang diasamkan dikenal sebagai Tipe A dan yang berasal dari prekursor yang dibasakan dikenal sebagai Tipe B.

Gelatin yang digunakan dalam pembuatan kapsul atau untuk penyalut tablet dapat diwarnai dengan pewarna yang diijinkan; dapat mengandung sulfur dioksida tidak lebih dari 0,15% dan dapat mengandung natrium lauril sulfat dengan kadar yang sesuai serta zat antimikroba yang sesuai.

Pemerian Lembaran, kepingan atau potongan, atau serbuk kasar sampai halus; kuning lemah atau coklat terang; warna bervariasi tergantung ukuran partikel. Larutannya berbau lemah seperti kaldu. Jika kering stabil di udara, tetapi mudah terurai oleh mikroba jika lembab atau dalam bentuk larutan. Gelatin Tipe A

menunjukkan titik isoelektrik antara pH 7 dan pH 9, gelatin Tipe B menunjukkan titik isoelektrik antara pH 4,7 dan pH 5,2.

Kelarutan Tidak larut dalam air dingin; mengembang dan lunak bila dicelup dalam air; menyerap air secara bertahap sebanyak 5 - 10 kali beratnya; larut dalam air panas, dalam asam asetat 6 N dan dalam campuran panas gliserin dan dalam air; tidak larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap.

Identifikasi

A. Pada larutan (1 dalam 100) tambahkan trinitrofenol LP atau larutan kalium dikromat P (1 dalam 15) yang sebelumnya telah dicampur dengan asam klorida 3 N lebih kurang seperempat volume: terbentuk endapan kuning.

B. Pada larutan (1 dalam 5000) tambahkan asam tartar LP: terjadi kekeruhan.

Batas mikroba <51> Jumlah bakteri tidak lebih dari 1000 per g; uji terhadap *Salmonella sp* dan *Escherichiacoli* memberikan hasil negatif.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pijarkan 5,0 g zat, tanpa penambahan asam sulfat P, tetapi tambahkan 1,5 sampai 2,0 g parafin P untuk menghindari kehilangan zat akibat pengembangan. Lanjutkan pengabuan dalam tanur pada suhu 550° selama 15 sampai 20 jam.

Bau dan zat tak larut dalam air Panaskan larutan (1 dalam 40): tidak tercium bau tidak enak dan larutan setebal 2 cm hanya menunjukkan sedikit opalesensi.

Sulfur dioksida Larutkan 20,0 g zat dalam 150 ml air panas dalam labu alas bulat leher panjang, tambahkan 5 ml asam fosfat P dan 1 g natrium bikarbonat P, segera hubungkan labu dengan pendingin. [Catatan Busa yang berlebihan dapat dikurangi dengan penambahan beberapa tetes zat anti busa yang sesuai.] Destilasi hingga diperoleh 50 ml destilat yang ditampung di bawah permukaan 50 ml iodum 0,1 N. Asamkan destilat dengan beberapa tetes asam klorida P, tambahkan 2 ml barium klorida LP dan panaskan di atas tangas uap hingga cairan hampir tidak berwarna. Saring endapan barium sulfat bila ada, cuci dan pijarkan; bobot tidak lebih dari 3 mg setara dengan tidak lebih dari 0,004% sulfur dioksida. Lakukan penetapan blangko. Gelatin yang digunakan dalam pembuatan kapsul atau untuk penyalutan tablet, memberikan tidak lebih dari 109,3 mg barium sulfat yang setara dengan tidak lebih dari 0,15% sulfur dioksida.

Arsen <321> Metode I Tidak lebih dari 0,8 bpj.

Larutan pepsin Larutkan 500 mg *pepsin P* dalam 80 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai 100 ml.

Larutan baku Masukkan 3,0 ml *Larutan baku Arsen* ke dalam labu generator arsin, encerkan dengan *Larutan pepsin* hingga 52 ml, tambahkan 3 ml *asam klorida P* dan 4 ml *isopropanol P*, campur.

Larutan uji Campur 3,75 g zat dengan 40 ml *Larutan pepsin* dalam labu generator arsin. Panaskan hati-hati hingga suhu antara 65° dan 70°, pertahankan suhu selama 30 menit sambil disonikasi selama 2 menit setiap 10 menit. Dinginkan, cuci dinding labu generator dengan *Larutan pepsin* dan encerkan dengan *Larutan pepsin* hingga 52 ml. Tambahkan 3 ml *asam klorida P* dan 4 ml *isopropanol P*, campur.

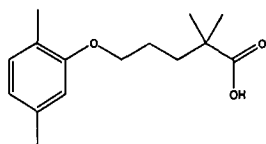
Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Uji Batas Arsen <321> Metode I* tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N* dan 1 ml *isopropanol P*, pada *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Pada sisa yang diperoleh dari *Sisa pemijaran* tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan 0,5 ml *asam nitrat P*, uapkan di atas tangas uap hingga kering. Pada sisa tambahkan 1 ml *asam klorida 1 N* dan 15 ml air, hangatkan selama beberapa menit. Saring dan cuci dengan air hingga diperoleh filtrat sebanyak 100 ml. Encerkan 8 ml larutan tersebut dengan air hingga 25 ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, di tempat kering.

GEMFIBROSIL

Gemfibrozil



Asam 2,2-Dimetil-5-(2,5-xililoksi)valerat [25812-30-0]
C₁₅H₂₂O₃ BM 250,33

Gemfibrosil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₅H₂₂O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur padat serupa lilin; putih.

Kelarutan Larut dalam etanol, metanol dan kloroform; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Gemfibrosil BPF1*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Gemfibrosil BPF1*, [2,2-dimetil-5-

[2,5-dimetil-4-(propen-1-il)fenoksi] asam valerat] (C₁₈H₂₆O₃ BM 290,40); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gemfibrosil BPF1*.

Jarak lebur <1021> Antara 58° dan 61°.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 0,25%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A gemfibrosil 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 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 *Gemfibrosil BPF1*, *Senyawa Sejenis A Gemfibrosil BPF1* dan *2,5-dimetilfenol*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,05 dan 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing 10 mg *Gemfibrosil BPF1* dan *Senyawa Sejenis A Gemfibrosil BPF1*. 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk 2,5 dimetilfenol; gemfibrosil dan senyawa sejenis A gemfibrosil 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 tiga kali waktu retensi gemfibrosil dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A gemfibrosil 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 Gemfibrosil 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 gemfibrosil *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 *Gemfibrosil 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 gemfibrosil dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Tambahkan 10 ml *asam asetat glasial P* pada 800 ml *metanol P* dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda, campur, saring melalui penyaring membran.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 5 ml larutan tersebut ke dalam labu tentukur 25-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 tersebut ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan lebih kurang 0,2 mg *Gemfibrosil BPFi* dan 0,05 mg 2,5-xilenol per ml dalam *Fase gerak*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap lebih kurang 10 µl *Larutan kesesuaian sistem*: resolusi, R, antara gemfibrosil dan 2,5-xilenol tidak kurang dari 8,0.

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 gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Gemfibrosil 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.

KAPSUL GEMFIBROSIL Gemfibrozil Capsule

Kapsul Gemfibrosil mengandung gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gemfibrosil BPFi*; lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang saksama sejumlah tertentu isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrosil, kocok dengan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*. Saring ke dalam tabung sentrifuga 50 ml dan asamkan filtrat dengan *asam sulfat 3 N* hingga diperoleh endapan yang sangat banyak. Sentrifus dan buang larutan jernih. Cuci endapan dengan sedikit air dan biarkan kering di udara. Keringkan di atas *Silika gel P* selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah endapan yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gemfibrosil BPFi* yang diperlakukan sama.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat 0,2 M pH 7,5* yang dibuat dengan melarutkan 545 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 5 liter air, tambahkan 131 g *natrium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga lebih kurang 19,5 liter, dan campur. Atur pH 7,5 dengan *asam fosfat 1 N* atau *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan air sampai 20 liter.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per ml. [Catatan Mula-mula larutkan baku pembanding dalam sedikit *metanol* yang tidak lebih 1% dari volume *Larutan baku persediaan*.]

Larutan baku Masukkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur dan encerkan dengan *natrium hidroksida 1 N* hingga kadar kurang lebih sama seperti *Larutan uji* yang telah disaring dan diencerkan.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{22}O_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *natrium hidroksida 1 N* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{22}O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar dalam Gemfibrosil*.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrosil, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 80 ml *metanol P*, kocok sampai larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring. Pindahkan 5,0 ml larutan jernih ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Gemfibrosil*. Hitung jumlah dalam mg gemfibrosil, ($C_{15}H_{22}O_3$), dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus :

$$500 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Gemfibrosil BPF1* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GEMFIBROSIL

Gemfibrozil Tablet

Tablet Gemfibrosil mengandung gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gemfibrosil BPF1*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Memenuhi uji seperti tertera pada *Identifikasi dalam Kapsul Gemfibrosil*, menggunakan serbuk tablet setara dengan 100 mg gemfibrosil.

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 19,5 liter dan campur. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat 1 N* atau *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 20 liter.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPF1*, larutkan dalam sesedikit mungkin *metanol P*. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per ml. [Catatan Larutkan 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 alikuot.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{22}O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, 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) $C_{15}H_{22}O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Gemfibrosil*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrosil, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 80 ml *metanol P*, kocok hingga larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan saring. Pipet 5 ml filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

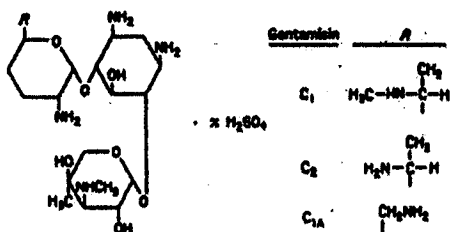
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Gemfibrosil*. Hitung jumlah dalam mg gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Gemfibrosil 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
Gentamycin Sulfate



Gentamisin sulfat [1405-41-0]

Gentamisin Sulfat adalah garam sulfat atau campuran garamnya dari antibiotik yang dihasilkan oleh pembiakan *Micromonospora purpurea*. Potensi setara dengan tidak kurang dari 590 µg per mg gentamisin, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai kekuning-kuningan.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFi*; 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 cahaya, di 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.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gentamisin Sulfat BPFi*.

B. Menunjukkan reaksi Sulfat seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +107° dan +121°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 25).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 18,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%.

Metanol Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,5 m x 4 mm 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 mengkoreksi 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*.

Kandungan gentamisin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan o-ftaldehida Larutkan 1,0 g o-ftaldehida P dalam 5 ml metanol P, tambahkan 95 ml larutan asam borat 0,4 M yang sebelumnya telah ditambah dengan kalium hidroksida 8 N sampai pH 10,4, kemudian tambahkan 2 ml asam tioglikolat P. Atur pH larutan hingga 10,4 menggunakan kalium hidroksida 8 N.

Fase gerak Buat campuran 700 ml metanol P, 250 ml air dan 50 ml asam asetat glasial P. Larutkan 5 g natrium-1-heptansulfonat P dalam campuran tersebut. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gentamisin Sulfat BPFi*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,65 mg per ml. Masukkan 10 ml larutan ini ke dalam tabung reaksi yang sesuai, tambahkan 5 ml isopropanol P dan 4 ml Larutan o-ftaldehida, campur, tambahkan isopropanol P hingga 25 ml. Panaskan pada 60° di atas tangas air selama 15 menit, dinginkan.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* menggunakan zat uji.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 330 nm dan kolom 10 cm x 5 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Faktor kapasitas yang ditentukan dari puncak gentamisin C₁ antara 2 dan 7, efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak gentamisin C₂ tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis: resolusi, R, antara setiap dua puncak tidak kurang dari 1,25 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur [Catatan Gunakan tinggi puncak jika disebutkan respons puncak.] 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. Urutan eluasi adalah gentamisin C₁, gentamisin C_{1a}, gentamisin C_{2a} dan gentamisin C₂. Hitung persentase kandungan gentamisin C₁, gentamisin C_{1a}, gentamisin C_{2a} dan gentamisin C₂ dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_j}{r_s} \right)$$

r_j adalah respons puncak gentamisin tertentu; r_s adalah jumlah respons keempat puncak. Kandungan gentamisin C₁ antara 25% dan 50%, kandungan gentamisin C_{1a} antara 10% dan 35%, jumlah kandungan gentamisin C_{2a} dan gentamisin C₂ adalah antara 25% dan 55%.

Syarat lain Jika pada etiket tertera gentamisin sulfat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti 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 tertera pada *Injeksi Gentamisin*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan potensi seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika Gentamisin sulfat digunakan untuk penyediaan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI GENTAMISIN SULFAT Gentamycin Sulfate Injection

Injeksi Gentamisin Sulfat adalah larutan steril dari gentamisin sulfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung dapar, pengawet dan sekuestran yang sesuai, kecuali jika ditujukan untuk penggunaan intratekal, hanya boleh mengandung zat tonisitas yang sesuai.

Pemerian Larutan jernih; agak kuning; bau lemah.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFi*; 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 cahaya, di tempat dingin. *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.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform P-larutan amonium hidroksida P (1 dalam 3,5)-metanol P (20:10:13).

Penjerap Lempeng silika gel P dengan ketebalan lempeng 0,25 mm dan ukuran pori rata-rata 6 nm.

Larutan baku Timbang sejumlah *Gentamisin Sulfat BPFi* larutkan hingga diperoleh larutan yang setara dengan 20 µg gentamisin.

Larutan uji Gunakan sediaan injeksi.

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* [Catatan Jika perlu encerkan injeksi dengan air hingga diperoleh larutan uji yang mengandung gentamisin 1000 µg per ml; jika injeksi mengandung kurang dari 1000 µg per ml, totolkan beberapa kali, tiap kali penotolan tidak lebih dari 20 µl hingga setara dengan 20 µg gentamisin.

Biarkan kering sebelum penotolan berikutnya.] Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak di lapisan bawah. Eluasi hingga Fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan di udara, paparkan lempeng pada uap iodum dari kristal iodum dalam bejana: intensitas dan harga R_f ketiga bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji sesuai dengan yang diperoleh dari Larutan baku.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,71 unit Endotoksin FI per mg gentamisin.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi Antibiotik secara mikrobiologi <131>*, menggunakan sejumlah volume injeksi yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap menggunakan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh enceran *Larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku (gentamisin 0,1 µg per ml).

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya wadah kaca Tipe I.

KRIM GENTAMISIN SULFAT **Gentamycin Sulfate Cream**

Krim Gentamisin Sulfat mengandung Gentamisin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam sebelum digunakan. Segera gunakan zat yang telah kering secara cepat pada udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi Kocok sejumlah krim setara dengan lebih kurang 5 mg gentamisin dengan campuran 200 ml *kloroform P* dan 5 ml air. Biarkan memisah, saring lapisan air: filtrat memenuhi uji *Identifikasi* dalam *Injeksi Gentamisin Sulfat*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Salep Gentamisin Sulfat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat ditekan atau dalam wadah tertutup rapat, hindarkan dari panas berlebihan.

SALEP GENTAMISIN SULFAT **Gentamycin Sulfate Ointment**

Salep Gentamisin Sulfat mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% Gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; 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 cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi Kocok sejumlah salep setara dengan lebih kurang 5 mg gentamisin dengan campuran 200 ml *kloroform P* dan 5 ml air. Biarkan memisah, saring lapisan air: filtrat memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada injeksi *Gentamisin Sulfat*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Air <1031>Metode I Tidak lebih dari 1,0%; gunakan 20 ml campuran *toluen P-metanol P (7:3)* sebagai pengganti *metanol P* dalam bejana titrasi.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi Antibiotik secara mikrobiologi <131>* menggunakan sejumlah zat yang ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 1 mg gentamisin, kocok dengan lebih kurang 50 ml *eter P* dalam corong pemisah, ekstraksi empat kali, setiap kali dengan 20 ml *Dapar nomor 3*. Kumpulkan ekstrak air, encerkan bertahap dengan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube dan hindarkan dari panas yang berlebihan.

SALEP MATA GENTAMISIN SULFAT **Gentamycin Sulfate Ophthalmic Ointment**

Salep Mata Gentamisin Sulfat mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% Gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; 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 cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi Kocok sejumlah salep mata yang setara dengan lebih kurang 5 mg gentamisin dengan campuran 200 ml kloroform P dan 5 ml air. Biarkan memisah, saring lapisan air: filtrat memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Injeksi Gentamisin Sulfat*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Air* dan *Penetapan kadar* seperti tertera pada *Salep Gentamisin Sulfat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube salep mata dan hindarkan dari panas yang berlebihan.

TETES MATA GENTAMISIN SULFAT Gentamycin Sulfate Ophthalmic Solution

Tetes Mata Gentamisin Sulfat adalah larutan Gentamisin Sulfat steril yang didapar dan mengandung pengawet. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% Gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

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 cahaya, di tempat dingin.

pH <1071> Antara 6,5 dan 7,5.

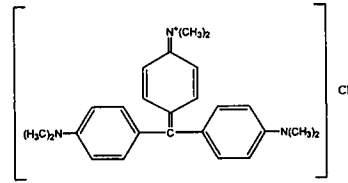
Syarat lain Memenuhi syarat *Identifikasi* seperti tertera pada *Injeksi Gentamisin Sulfat* dan memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>, jika diuji seperti tertera pada *Penyaring membran*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Injeksi Gentamisin Sulfat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terhindar dari panas yang berlebihan.

GENTIAN VIOLET

Gentian Violet



[4-[Bis(p-(dimetilamino)fenil)metilen]-2,5-sikloheksadien-1-ilidan]-dimetilamonium klorida
[548-62-9]

C₂₅H₃₀ClN₃

BM 407,99

Gentian Violet mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₂₅H₃₀ClN₃, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; hijau gelap atau kepingan berkilau hijau; mengkilat metalik; bau lemah.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam gliserin dan dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Identifikasi

A. Tambahkan lebih kurang 1 mg zat dalam 1 ml *asam sulfat P*; larut dalam asam disertai terjadinya warna jingga atau merah coklat. Bila larutan diencerkan secara hati-hati dengan air, warna berubah menjadi coklat, kemudian hijau dan akhirnya biru.

B. Larutkan 20 mg zat dalam 10 ml air dan tambahkan 5 tetes *asam klorida P*. Pada 5 ml larutan tersebut teteskan *asam tanat LP*; terbentuk endapan biru tua.

C. Pada sisa larutan yang diperoleh pada uji *Identifikasi B*, tambahkan lebih kurang 500 mg serbuk *zink P*, hangatkan campuran; larutan segera tidak berwarna. Tambahkan 1 tetes larutan tidak berwarna tersebut ke atas kertas saring yang ditetesi *amonium hidroksida 6 N*; terjadi warna biru pada daerah kontak kedua tetesan.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 7,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,5%.

Zat tidak larut dalam etanol Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 1,0 g zat, didihkan dengan 50 ml *etanol P* menggunakan pendingin balik selama 15 menit. Saring melalui krus penyaring yang telah ditara, cuci residu pada penyaring dengan *etanol P* panas hingga cairan pencuci tidak berwarna ungu, keringkan krus pada suhu 105° selama 1 jam.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Campur 300 mg zat dengan masing-masing

2,5 g serbuk kalium nitrat P dan natrium karbonat anhidrat P, panaskan campuran dalam krus hingga zat organik teroksidasi sempurna. Larutkan residu yang telah dingin dalam 15 ml asam sulfat 2 N dan uapkan larutan dengan pemanasan hingga timbul uap putih berlebihan, larutkan residu dalam 35 ml air.

Timbal <401> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji sebagai berikut: Masukkan 1,0 g kedalam labu Kjeldahl kecil, tambahkan 5 ml asam sulfat P dan masukkan corong kecil ke dalam labu. Putar labu perlahan-lahan hingga asam sulfat membasahi gentian violet dengan sempurna, kemudian panaskan perlahan-lahan hingga karbonisasi sempurna. Dinginkan residu dan tambahkan 5 ml asam nitrat P, panaskan perlahan-lahan hingga timbul asap putih berlebihan. Biarkan dingin dan tambahkan 5 ml asam nitrat P, panaskan kembali hingga terjadi asap putih. Dinginkan, kemudian tambahkan 25 ml air dengan hati-hati dan didihkan beberapa menit. Setelah dingin, netralkan larutan terhadap kertas lakmus dengan amonium hidroksida P, tambahkan 5 ml asam nitrat P. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air secukupnya sampai tanda. Gunakan 20 ml larutan sebagai larutan uji. Lakukan penetapan blanko.

Zink Tidak lebih dari 0,05%

Larutan baku induk zink Timbang saksama 1 g zink P masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml asam nitrat P, campur sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan Larutan baku induk zink dengan air hingga kadar zink 0,50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat dalam krus yang telah ditara. Abukan dalam alat pengabuan suhu rendah hingga bobot tetap. Pipet 10 ml asam nitrat 6 N ke dalam krus, panaskan hingga abu larut. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Buat larutan blanko pereaksi.

Prosedur Ukur serapan Larutan baku, Larutan uji dan larutan blanko pada pita emisi zink 213,9 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191> dilengkapi dengan lampu tabung katoda zink dan nyala udara-asetilen, menggunakan air sebagai blanko: serapan Larutan uji tidak lebih besar dari serapan Larutan baku yang masing-masing telah dikoreksi terhadap larutan blanko.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera Kromatografi <931>.

Fase gerak Lapisan atas yang dipisahkan dari campuran air-butiril alkohol P-asam asetat glasial P (100:80:20).

Larutan uji Larutkan 10 mg zat dalam 10 ml metanol P.

Enceran larutan uji Masukkan 1,0 ml Larutan uji ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan uji dan Enceran larutan uji pada lempeng kromatografi campuran silika gel P yang telah dioktadesilsilanisasi setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan Fase gerak menguap dan amati bercak: bercak utama. Jika ada bercak lain, tidak lebih dari satu bercak Larutan uji tidak lebih intensif dari bercak utama Enceran larutan uji.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 300 ml, tambahkan 25 ml air dan 10 ml asam korida P. Ganti udara dalam labu dengan karbon dioksida P, alirkan gas karbon dioksida P melalui labu selama pengujian. Tambahkan 50,0 ml titan(III) klorida 0,1 N LV, panaskan hingga mendidih, lanjutkan pendidihan perlahan-lahan selama 10 menit sambil sesekali digoyang. Dinginkan larutan, tambahkan 5 ml larutan amonium tiosianat P (1 dalam 10) dan titrasi dengan besi(III) amonium sulfat 0,1 N LV sampai terjadi warna merah lemah. Lakukan penetapan blanko.

Tiap ml titan(III) klorida 0,1 N setara dengan 20,40 mg $C_{25}H_{30}ClN_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

GIPS PEMBALUT Plaster of Paris Bandage

Gips Pembalut terdiri dari kasa katun linen yang dikelantang, diimpregnasi secara rata dengan kalsium sulfat yang telah didehidrasi sehingga sebagian besar mengandung bentuk hemihidrat $CaSO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$, dapat ditambahkan perekat dan bahan pengatur waktu mengeras. Praktis bebas dari serbuk yang lepas. Pembalut yang panjangnya kurang dari 5 meter, tidak ada sambungan; sambungan pada pembalut lebih panjang, terbuat dari perekat yang sesuai, bukan dengan cara dijahit. Mengandung tidak kurang dari 88,0% kalsium sulfat dihitung sebagai $CaSO_4 \cdot H_2O$.

Identifikasi serat <841> Memenuhi syarat Uji katun; lakukan penetapan menggunakan kain yang telah dibebaskan dari kalsium sulfat yang diperoleh pada penetapan Bobot per satuan luas.

Jumlah benang per 10 cm <871> Metode I dan Metode II Jumlah benang arah melebar: antara 71 dan 79. Jumlah benang arah memanjang: antara 143 dan 157; lakukan penetapan seperti tertera pada Pembalut tidak meregang Metode I dan Metode II dalam Jumlah Benang per Satuan Panjang <871> menggunakan kain yang

telah dibebaskan dari kalsium sulfat dengan cara merontokkan.

Bobot per satuan luas

Kain Tidak kurang dari 24 g per m²; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 25 g, hitung luasnya. Cuci baik-baik dengan air dingin, peras dengan tangan setelah tiap pencucian, saring melalui pengayak dengan ukuran nominal lubang 106 µm, kembalikan benang atau serat yang terlepas pada pengayak ke kain semula. Tambahkan 400 ml air pada bahan, panaskan perlahan dan didihkan selama 1 menit. Dinginkan dengan penambahan lebih kurang 400 ml air, enaptuankan cairan melalui pengayak dengan ukuran nominal lubang 106 µm dan peras dengan tangan untuk mengeluarkan air sebanyak mungkin dari bahan. Ulangi pendidihan dan pencucian seperti di atas lima kali, tiap kali dengan 400 ml air. Masukkan bahan dan benang atau serat yang terlepas ke dalam gelas piala. Tambahkan larutan *diastase P* 0,5% secukupnya hingga bahan terendam, panaskan pada suhu 70° hingga bebas pati. Ulangi pendidihan dan pencucian dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Pembalut Tidak kurang dari 340 g per m²; lakukan penetapan seperti tertera pada *Sediaan tanpa perekat Metode III dalam Bobot per Satuan Luas <771>*.

Waktu mengeras Massa gips masih dapat dibentuk selama tidak kurang dari 1 menit setelah pembalut diangkat dari air dan harus mengeras setelah 8 menit. Pada saat mengeluarkan gulungan gips dari batang logam tidak boleh remuk karena tekanan jari. Lakukan penetapan menggunakan seluruh pembalut, jika sediaan berbentuk lembaran atau gulungan, gunakan satu potong berukuran 2,7 m x 7,5 cm, gulung pembalut secara longgar pada batang plastik yang sesuai dan celupkan dengan sudut 45° dalam air pada suhu 30°, biarkan terendam sampai basah tidak lebih lama dari 15 detik. Angkat dari air, tekan untuk mengeluarkan kelebihan air, tetapi hindari kehilangan banyak gips dan gulung pembalut secara konsentrik pada batang logam silindris halus yang tidak menyerap dengan diameter 5 cm, usahakan agar setiap lapisan berikutnya tergulung di atas lapisan sebelumnya untuk menjamin agar cukup menjadi satu.

Penetapan kadar kalsium sulfat hemihidrat Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama pembalut seluas lebih kurang 75 cm² dan keringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml berisi 200 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, kocok hingga kalsium sulfat larut, netralkan dengan *amonium hidroksida 5 M*, tambahkan 10 ml larutan *dapar ammonia pH 10,0* encerkan dengan air sampai tanda, saring. Netralkan 50,0 ml filtrat dengan *asam klorida 2 N* dan tambahkan 5 ml campuran larutan yang mengandung *amonium klorida P* 6,75%, *amonium hidroksida P* 65,0% v/v, *magnesium sulfat P* 0,0616% dan *dinatrium edetat P* 0,093%. Tambahkan 1 ml larutan

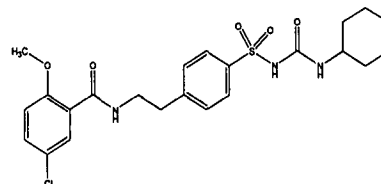
natrium dietil ditiokarbamat P 0,1% dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* menggunakan 0,25 - 0,30 ml larutan indikator yang mengandung *hitam eriokrom P* 0,5% dan *hidroksilamina hidroksida P* 4,5% dalam *metanol P*.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,1M*
setara dengan 14,52 mg *CaSO₄.H₂O*

Cuci kain sisa dengan air dingin, lewatkan cairan cucian melalui pengayak dengan ukuran nominal lubang 106 µm, satukan benang atau serat yang terlepas dengan kain, keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Hitung kadar dalam persen *CaSO₄.H₂O* dalam kalsium sulfat.

GLIBENKLAMIDA

Glibenclamide



1-[4-{2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil}benzen sulfonil] 3-sikloheksilurea [10238-21-8]

C₂₃H₂₈ClN₃O₅S

BM 494,0

Glibenklamida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₂₃H₂₈ClN₃O₅S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam metilen klorida; sukar larut dalam etanol dan metanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembandingan *Glibenklamida BPFI*; *Cemaran A Glibenklamida BPFI*; *Cemaran B Glibenklamida BPFI*; *Glikazida BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Glibenklamida BPFI*; Jika ada perbedaan, basahkan sejumlah zat dengan *metanol P*, gerus dan lakukan pengeringan pada 100°-105°. Ulangi penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan.

B. Buat 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 dan 350 nm. Serapan maksimum tercapai pada

panjang gelombang 275 dan 300 nm. Serapan jenis maksimum berturut-turut adalah 61 - 65 dan 27 - 32.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *etanol P-asam asetat glasial P-sikloheksan P-metilen klorida P* (5:5:45:45).

Pelarut Campuran *metanol P-metilen klorida P* (1:1).

Larutan uji Timbang sejumlah zat dan larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang sejumlah *Glibenklamida BPF1* dan larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 1 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* lempeng kromatografi campuran *silika gel GF₂₅₄*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan 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 uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

D. Larutkan 20 mg zat dalam 2 ml *asam sulfat P*. Larutan tidak berwarna dan menunjukkan fluoresensi biru pada cahaya ultraviolet 365 nm. Larutkan 0,1 g *kloral hidrat P* dalam larutan tersebut. Dalam waktu lebih kurang 5 menit, warna berubah menjadi kuning dan setelah 20 menit berubah menjadi kecoklatan.

Jarak lebur <1021> Antara 169° dan 174°.

Logam berat <371> *Metode 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 *amonium hidroksida 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.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran 20 ml larutan *trietilamin P* (101,8 g/l yang baru didestilasi dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*) dan 50 ml *asetonitril P*. Encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan B Buat campuran *Larutan A*-air-*asetonitril P* (20:65:915).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak glibenklamida lebih kurang 5 menit; waktu retensi relatif cemaran A glibenklamida dan cemaran B glibenklamida berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 0,6; resolusi, *R*, antara puncak glibenklamida dan gliklazida lebih kurang 5,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Tidak lebih dari 0,5% cemaran A atau respons puncak cemaran A *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak cemaran A *Larutan baku 1*; tidak lebih dari 0,5% cemaran B atau respons puncak cemaran B *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak cemaran B *Larutan baku 1*; tidak lebih dari 0,2% cemaran lain dihitung terhadap *Larutan baku 2* atau respons puncak cemaran lain *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak cemaran lain *Larutan baku 2*; tidak lebih dari 2 puncak *Larutan uji* mempunyai respons yang lebih besar dari setengah respons puncak utama *Larutan baku 2* atau tidak lebih dari 0,1%. Tidak lebih dari 0,5% total cemaran atau tidak lebih dari 2,5 kali respons puncak utama *Larutan baku 2*; abaikan puncak yang lebih kecil dari 0,25 respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,05%).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 100 ml *etanol P* dan lakukan pemanasan untuk melarutkan. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* menggunakan indikator *fenolftalein LP* sampai terjadi warna merah muda.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N* setara dengan 49,40 mg $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GLIBENKLAMIDA

Glibenclamide Tablet

Tablet Glibenklamida mengandung Glibenklamida, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding 4-[2-(5-Kloro-2-metoksi benzamido)etil]benzensulfonamida BPF1; Metil N-4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil] benzensulfonil karbamat BPF1; Glibenklamida BPF1.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Pada pengujian *Senyawa sejenis*, bercak utama dari *Larutan baku 1* sesuai dengan *Larutan baku 4*.

Senyawa sejenis

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah serbuk tablet mengandung 20 mg glibenklamida, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 5 ml campuran diklorometan *p-aseton P* (20:10). Uapkan kumpulan ekstrak sampai kering pada suhu tidak lebih dari 40° pada tekanan (2kPa) 15,04 mmHg. Larutkan residu dalam 4 ml campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Larutan baku 2 Larutan 4-[2-(5-Kloro-2-metoksi benzamido)etil]benzensulfonamida BPF1 0,012% dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Larutan baku 3 Larutan Metil N-4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil] benzene sulfonil karbamat BPF1 0,0020% dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Larutan baku 4 Larutan Glibenklamida BPF1 0,5% dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Fase gerak Campuran *kloroform P-sikloheksan P-etanol P-asam asetat glasial P* (45:45:5:5).

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara

terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3* dan *Larutan baku 4* pada lempeng kromatografi *Silika gel GF₂₅₄*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* hingga merambat 15 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng dan biarkan mengering di udara, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Tiap bercak yang sesuai dengan 4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil] benzensulfonamida dan metil N-4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil] benzensulfonilkarbamat dari *Larutan baku 1* tidak lebih intensif dari masing-masing bercak yang diperoleh dari *Larutan baku 2* dan *Larutan baku 3*.

Keseragaman kandungan Tablet yang mengandung glibenklamida 5 mg atau kurang, memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Serbukkan satu tablet, tambahkan dengan campuran 2,0 ml air dan 20,0 ml *metanol P*, campur, sonikasi hingga terdispersi sempurna dan saring melalui penyaring membran 0,2 µm.

Larutan baku Pada 20,0 ml larutan *Glibenklamida BPF1* 0,025% dalam *metanol P*, tambahkan 2,0 ml air, campur, sonikasi hingga terdispersi sempurna dan saring melalui penyaring membran 0,2 µm.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung kandungan $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ dalam tiap tablet dengan membandingkan terhadap kadar *Glibenklamida BPF1*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml campuran dinatrium hidrogen fosfat anhidrat 0,8134% dan kalium dihidrogen fosfat 0,1350%.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kalium dihidrogen fosfat P* (atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P-asetonitril P* (40:60). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama *Glibenklamida BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Filtrat alikuot.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit, pertahankan suhu kolom pada suhu ruang.

Prosedur Suntikkan secara terpisah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₂₃H₂₈ClN₃O₅S, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-larutan kalium fosfat monobasa *P* 1,36% yang sebelumnya diatur pH hingga 3,0 dengan *asam fosfat P* (47:53).

Larutan baku Larutkan 50 mg *Glibenklamida BPF1* dalam 10,0 ml *metanol P*, sonikasi selama 20 menit, tambahkan *metanol P* secukupnya hingga 50,0 ml. Encerkan 1 bagian larutan menjadi 4 bagian dengan *metanol P*. Pada 20,0 ml larutan tambahkan 2,0 ml air, campur.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg *glibenklamida*, tambahkan campuran 2,0 ml air dan 20,0 ml *metanol P*, campur, sonikasi hingga terdispersi sempurna dan saring melalui penyaring membran 0,2 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom baja tahan karat 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama lebih kurang 20 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, C₂₃H₂₈ClN₃O₅S, dalam zat uji dengan rumus:

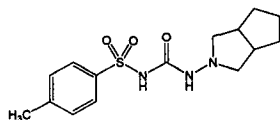
$$22C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Glibenklamida 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.

GLIKLAZIDA

Gliclazide



1-(heksahidrosiklopenta[c]pirol-2(1H)-il)-3-[(4-metilfenil)sulfonyl] 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 metilen 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]pirol), *Cemaran F Gliklazida BPF1* (1-(heksahidrosiklopenta[c]pirol-2(1H)-il-3-(2-metilfenil)sulfonyl]urea).

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *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 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 awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm 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*, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak seperti 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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.

Tiap ml asam perklorat 0,1 M setara dengan 32,34 mg $C_{15}H_{21}N_3O_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GLIKLAZIDA Gliclazide Tablet

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 *diklorometan 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 pada *Gliklazida BPFi*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,4*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan uji Pipet 10 ml alikuot 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 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 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 awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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* lanjutkan eluasi sampai 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-o-tolilsulfonilurea 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 tertera pada *Kromatografi <931>* [Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan.]

Fase gerak, *Larutan baku 1* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti 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 BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dalam 10 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (2:3) sampai tanda.

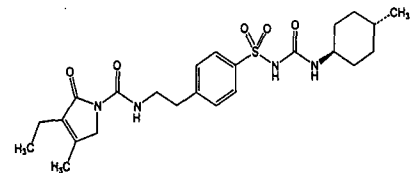
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg gliklazida, C₁₅H₂₁N₃O₃S, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$4000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Gliklazida 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.

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]
C₂₄H₃₄N₄O₅S BM 490,62

Glimepirida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₄H₃₄N₄O₅S, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam dimetilformamida; sukar larut dalam metanol; agak sukar larut dalam metilen klorida; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Glimepirida BPFi*, *Senyawa Sejenis A Glimepirida BPFi* [isomer cis-glimepirida], *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPFi* [glimepirida sulfonamida], *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPFi* [glimepirida uretan], *Senyawa Sejenis D Glimepirida BPFi* [isomer 3-glimepirida].

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Glimepirida BPFi*.

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 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 *heksan P* sampai tanda, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Larutkan lebih kurang 1 mg *Senyawa Sejenis A Glimepirida BPFi* dalam 1 ml *metilen klorida P*. Tambahkan 3 ml *Fase gerak*, dan campur.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Glimepirida BPFi* masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, dan larutkan dalam 5 ml *metilenklorida 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 *metilen klorida P*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 15 cm x 3 mm 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 15 cm x 4,6 mm, 25 cm x 4,6 mm, 12,5 cm x 4 mm, atau 25 cm x 4 mm 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 permenit untuk kolom 4,0 mm.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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, rekam kromatogram 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 eluasi 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 *Enceranlarutan uji 1*; C_U adalah kadar glimepirida dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U 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 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 awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glimepirida B PFI*, 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 B PFI*, *Senyawa Sejenis C Glimepirida B PFI*, dan *Senyawa Sejenis D Glimepirida B PFI* 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 25 cm x 4 mm 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 tertera pada *Tabel*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase glimepirida, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dalam zat dengan rumus:

$$10000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{100}{100 - L} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Glimepirida B PFI* 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°.

TABLET GLIMEPIRIDA Glimepiride Tablet

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 B PFI, Senyawa Sejenis B Glimepirida B PFI [glimepirida sulfonamida], Senyawa Sejenis C Glimepirida B PFI [glimepirida uretan].

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan *Larutan baku* seperti 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 |
| Total cemaran (tidak termasuk senyawa sejenis B Glimepirida) | 1,0 |
| Jumlah semua cemaran | 3,5 |

Lakukan penetapan dengan cara kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan *Simpan larutan yang mengandung Glimepirida tidak lebih dari 24 jam.*]

Fase gerak dan Pengencer Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung 0,04 mg per ml *Glimepirida B PFI* dan masing-masing 0,02 mg per ml *Senyawa Sejenis B Glimepirida B PFI* dan *Senyawa Sejenis C Glimepirida B PFI* 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis 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 µl) *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 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 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 BPF_I dan masing-masing 0,02 mg per ml Senyawa Sejenis B Glimepirida BPF_I dan Senyawa Sejenis C Glimepirida BPF_I dalam Pengencer.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Glimepirida BPF_I, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 12,5 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Hitung persentase glimepirida, C₂₄H₃₄N₄O₅S, dalam tiap tablet dengan rumus:

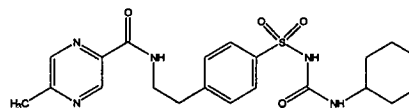
$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar Glimepirida BPF_I 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.

GLIPIZIDA

Glipizide



1-Sikloheksil-3-[[p-[2-(5-metilpirazin karboksamido)etil]fenil]sulfonil]urea [29094-61-9]

C₂₁H₂₇N₅O₄S

BM 445,54

Glipizida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat sukar larut dalam metilen klorida dan dalam aseton; praktis tidak larut dalam etanol 96%. Larut dalam larutan alkali hidroksida encer.

Baku pembanding Glipizida BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFi;* [N-{2-[(4-aminosulfonil)-fenil]etil}-5-metil-pirazin karboksamida] ($C_{14}H_{16}N_4O_3S$ BM 320,37); tidak boleh dikeringkan 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 pada *Glipizida BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam metanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Glipizida BPFi*.

C. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 3 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,4%.

Logam berat <371> *Metode III*, tidak lebih dari 50 bpj.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 0,5% untuk masing-masing cemaran; dan tidak lebih dari 1,5% total cemaran [*Catatan Gunakan alat gelas berkadat aktinik rendah.*] Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar Tambahkan 4,0 ml *n-butilamin P* pada 1000 ml air. Atur pH 3,0±0,05 dengan *asam fosfat P*.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril P-metanol P (3:1:1).

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar-asetonitril P-metanol P* (3:1:1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Buat larutan *Glipizida BPFi* dalam metanol P hingga kadar 0,1 mg per ml.

Larutan baku Buat *Larutan baku Senyawa Sejenis A Glipizida BPFi* dalam metanol P hingga kadar 0,1 mg

per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung *Glipizida BPFi* lebih kurang 2 µg per ml dan *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFi* lebih kurang 2 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak glipizida lebih kurang 45 menit; waktu retensi relatif senyawa sejenis A glipizida lebih kurang 0,12 dan glipizida 1,0; waktu retensi relatif cemaran lain yang diketahui, metil-N-4-[2-(5-metilpirazin-2-karboksamido)etil]bensensulfonil karbamat, lebih kurang 0,18; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% untuk setiap puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A glipizida dalam zat uji dengan rumus:

$$6,25 \left(\frac{C_A}{W} \right) \left(\frac{r_A}{r_{SA}} \right)$$

C_A adalah kadar *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah glipizida dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_A dan r_{SA} berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A glipizida yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam glipizida dengan rumus:

$$6,25 \left(\frac{C_G}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_{SG}} \right)$$

C_G adalah kadar *Glipizida BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran yang diperoleh dari *Larutan uji* dan r_{SG} adalah respons puncak dari glipizida yang diperoleh dari *Larutan baku*. W adalah glipizida dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*. Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar [*Catatan Gunakan alat gelas berkadat aktinik rendah*] Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 13,8 gram natrium fosfat monobasa P dalam air, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Atur pH hingga 6,00±0,05 dengan menambahkan natrium hidroksida 2,0 N.

Fase gerak Buat campuran Dapar dan metanol P (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Glipizida BPFi, larutkan dalam metanol P dan encerkan secara kuantitatif dengan metanol P hingga kadar 0,1 mg per ml. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Dapar sampai tanda hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Dapar sampai tanda hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 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 C₂₁H₂₇N₅O₄S, dalam zat uji, dengan rumus:

$$400 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Glipizida BPFi dalam mg per ml dalam Larutan baku; 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 pada suhu ruang.

TABLET GLIPIZIDA Glipizide Tablet

Tablet Glipizida mengandung Glipizida, C₂₁H₂₇N₅O₄S, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Glipizida BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. Senyawa Sejenis A Glipizida BPFi [N-{2-[(4-aminosulfonil)-

fenil]etil}-5-metil-pirazin karboksamida] (C₁₄H₁₆N₄O₃S BM 320,70), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku, yang diperoleh pada Penetapan kadar.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Campuran toluen P-etil asetat P-asam format 98% (5:3:2).

Larutan baku Timbang sejumlah Glipizida BPFi dalam metanol P hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg glipizida masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup kaca, tambahkan 10 ml metanol P, tutup dan kocok. Sentrifus campuran ini dan gunakan larutan bening sebagai Larutan uji.

Prosedur Totolkan memanjang dengan panjang lebih kurang 7 cm secara terpisah masing-masing 100 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. Biarkan merambat sampai lebih kurang 2,5 cm dari atas lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 80° selama 30 menit. Dinginkan, semprot lempeng dengan larutan natrium hipoklorit P 0,5% dan biarkan kering di udara. Semprot dengan etanol P, keringkan di udara dan semprot dengan campuran larutan kanji P 1% dan larutan kalium iodida P 1% (1:1) yang dibuat segar: Harga R_F bercak utama dari Larutan uji sesuai dengan harga R_F bercak utama Larutan baku.

Disolusi <1221>

Media disolusi: 900 ml, cairan usus buatan LP (tanpa pankreatin).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₂₁H₂₇N₅O₄S yang terlarut dengan mengukur alikuot dibandingkan dengan larutan baku Glipizida BPFi yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₂₁H₂₇N₅O₄S dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat, prosedur berikut ini digunakan jika diperlukan keseragaman kandungan. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar, Fase gerak dan Larutan baku Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Glipizida.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Dapar* hingga setengah dari total volume labu tentukur, kocok dengan pengaduk mekanik selama 10 menit, hingga tablet hancur sempurna. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sonikasi selama 15 menit untuk memperoleh larutan dengan kadar glipizida lebih kurang 0,05 mg per ml. Saring melalui penyaring tahan pelarut.

Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg glipizida, C₂₁H₂₇N₅O₄S, dalam zat uji, dengan rumus:

$$CV \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Glipizida BPFi* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*, *V* adalah volume *Larutan uji* yang digunakan dalam ml; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak glipizida, *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur dan larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glipizida BPFi*, larutkan dalam *metanol P* dan tambahkan *Larutan baku persediaan* hingga diperoleh larutan dengan kadar *Glipizida BPFi* lebih kurang 100 µg per ml dan *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFi* lebih kurang 0,5 µg per ml. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif glipizida 1,0 dan senyawa sejenis A glipizida lebih kurang dan 0,2; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A glipizida dan glipizida tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk senyawa sejenis A glipizida tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, N-(2-

[(4-aminosulfonyl)-fenil]etil)-5-metil pirazinkarboksamida (Senyawa sejenis A glipizida) dalam zat uji, dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A glipizida *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar [*Catatan* Gunakan alat gelas berkadar aktinik rendah.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, *Fase gerak* dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg glipizida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *metanol P* dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan dengan *dapar* sampai tanda dan sonikasi kembali selama 15 menit. Saring dengan penyaring tahan pelarut.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam glipizida. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

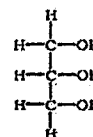
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah mg, Glipizida (C₂₁H₂₇N₅O₄S), dalam zat uji dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Glipizida 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 Simpan dalam wadah tertutup rapat.

GLISERIN Glycerin



Gliserol [56-81-5]
C₃H₈O₃

BM 92,09

Gliserin mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_3H_8O_3$.

Pemerian Cairan; jernih seperti sirup; tidak berwarna; rasa manis; hanya boleh berbau khas lemah (tajam atau tidak enak). Higroskopik; netral terhadap lakmus.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah lapisan tipis menunjukkan pita yang lebar dan kuat pada 2,7 - 3,3 μm , puncak kembar kuat pada lebih kurang 3,4 μm , maksimum pada lebih kurang 6,1 μm , daerah yang kuat serapannya antara 6,7 μm dan 8,3 μm , dan maksimum pada lebih kurang 7,1 μm , 7,6 μm dan 8,2 μm , dan serapan yang sangat kuat pada daerah pita lebih kurang 9,0 μm , 9,6 μm , 10,1 μm , 10,9 μm , dan 11,8 μm . [Catatan Gliserin yang mengandung kadar air rendah tidak menunjukkan maksimum pada lebih kurang 6,1 μm .]

Bobot jenis <981> Tidak kurang dari 1,249.

Warna Bandingkan warna zat dengan warna larutan yang dibuat dengan mengencerkan 0,40 ml *besi(III) klorida LK* dengan air hingga 50 ml dalam tabung pembanding warna dengan diameter sama dan amati dari atas terhadap latar belakang putih: tidak lebih gelap dari larutan pembanding.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan 50 g zat dalam cawan porselen 100 ml terbuka, pijarkan dan biarkan sampai pijar. Dinginkan, basahkan residu dengan 0,5 ml *asam sulfat P*, dan pijarkan hingga bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Klorida <361> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 7,0 g dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,002%; lakukan penetapan menggunakan 10,0 g dan bandingkan kekeruhan dengan 0,20 ml *asam klorida 0,020 N*.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g dalam 2 ml *asam klorida 0,1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Senyawa terklorinasi Tidak lebih dari 30 bpj Cl; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 5 g zat, masukkan ke dalam labu alas bulat 100 ml, tambahkan 15 ml *morfolin P*, refluks selama 3 jam. Bilas kondensor dengan 10 ml air, tampung air bilasan ke

dalam labu, dan asamkan hati-hati dengan *asam nitrat P*. Masukkan larutan ke dalam tabung pembanding yang sesuai, tambahkan 0,50 ml *perak nitrat LP*, encerkan dengan air hingga 50,0 ml, campur; kekeruhan tidak lebih dari blangko yang ditambah 0,20 ml *asam klorida 0,020 N* tanpa direfluks.

Asam lemak dan ester Campur 50 g zat dengan 50 ml *air bebas karbon dioksida P* dan 5,0 ml *natrium hidroksida 0,5 N LV*, didihkan campuran selama 5 menit, dinginkan. Tambahkan *fenolfalein LP* dan titrasi kelebihan basa dengan *asam klorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti pada *Titirasi residual dalam Titrimetri* <711>: diperlukan tidak lebih dari 1 ml *natrium hidroksida 0,5 N*.

Penetapan kadar

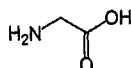
Larutan natrium periodat Larutkan 60 g *natrium metaperiodat P* dalam air yang mengandung 120 ml *asam sulfat 0,1 N* hingga volume 1000 ml. Tidak boleh dipanaskan. Jika larutan tidak jernih, saring melalui kaca masir. Simpan larutan dalam wadah tidak tembus cahaya, bersumbat kaca. Lakukan uji kesesuaian larutan sebagai berikut: *Larutan periodat encer*: pipet 10 ml ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pada lebih kurang 550 mg gliserin larutkan dalam 50 ml air, tambahkan 50,0 ml *Larutan periodat encer*. Sebagai blangko, pipet 50 ml *Larutan periodat encer* ke dalam labu berisi 50 ml air. Biarkan larutan selama 30 menit, kemudian pada masing-masing larutan tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 10 ml *kalium iodida LP*, kocok memutar. Biarkan selama 5 menit, tambahkan 100 ml air, dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, kocok terus menerus dan tambahkan 3 ml *kanji LP* menjelang titik akhir. Perbandingan volume *natrium tiosulfat 0,1 N* yang diperlukan untuk campuran gliserin-periodat dan yang diperlukan untuk blangko antara 0,750 dan 0,765.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 600 ml, encerkan dengan 50 ml air, tambahkan *biru bromotimol LP*, dan asamkan dengan *asam sulfat 0,2 N* sampai terjadi warna hijau mantap atau kuning kehijauan. Netralkan dengan *natrium hidroksida 0,05 N* hingga titik akhir berwarna biru mantap, tanpa warna hijau. Buat blangko yang berisi 50 ml air dan netralkan dengan cara yang sama. Pipet 50 ml *Larutan natrium periodat* ke dalam masing-masing gelas piala, campur dengan menggoyangkan hati-hati, tutup dengan kaca arloji, dan biarkan selama 30 menit pada suhu ruang (tidak lebih dari 35°) ditempat gelap atau dengan pengurangan cahaya. Tambahkan 10 ml campuran *etilen glikol P* dan air dengan volume sama, biarkan selama 20 menit. Encerkan masing-masing larutan dengan air hingga lebih kurang 300 ml, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga pH 8,1±0,1 untuk larutan uji dan pH 6,5±0,1 untuk blangko, menggunakan pH meter.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 9,210 mg $C_3H_8O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

GLISIN Glycine



Glisin [56-40-6]
C₂H₅NO₂

BM 75,07

Glisin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% C₂H₅NO₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa agak manis. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Glisin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Glisin BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,007%; larutan 1,0 g zat dalam air menunjukkan tidak lebih keruh dari 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,0065%; larutan 3,0 g zat dalam air menunjukkan tidak lebih keruh dari 0,20 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

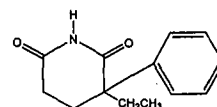
Senyawa terhidrolisis Didihkan 10 ml larutan (1 dalam 10) selama 1 menit, diamkan selama 2 jam; larutan jernih dan mengalir seperti 10 ml larutan yang tidak dididihkan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dalam 100 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga berwarna hijau. Lakukan penetapan blanko.

1 ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 7,507 mg C₂H₅NO₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

GLUTETIMIDA Glutetimide



2-Etil-2-fenilglutarimida [77-21-4]

C₁₃H₁₅NO₂

BM 217,27

Glutetimida yang telah dikeringkan di atas *Fosfor Pentoksida P* pada suhu 45° hingga bobot tetap, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₃H₁₅NO₂

Baku pembanding *Glutetimida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 45° hingga bobot tetap sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Glutetimida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 4000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Glutetimida BPFI*.

C. Harga *R_f* dari bercak utama pada kromatogram untuk *Enceran larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku A* pada pengujian *Kemurnian kromatografi*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 86° dan 89°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 45° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan menggunakan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan *sikloheksan P* sebagai *Fase gerak A* dan campuran *etil asetat P-metanol P-air (36:2:2)* sebagai *Fase gerak B*.

Penjerap Campuran *silika gel P* dilapiskan pada lempeng 20 cm x 20 cm setebal 0, 25 mm yang sebelumnya telah diaktifkan dengan memanaskan pada suhu 100° selama 15 menit

Larutan baku Larutkan *Glutetimida BPFi* dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* dan campur hingga diperoleh kadar 1,0 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* untuk memperoleh larutan baku seperti tertera di bawah ini, dengan komposisi sebagai berikut:

| Larutan baku | Pengenceran | Kadar baku (µg/ml) | Persentase (% untuk perbandingan dengan zat uji) |
|--------------|--------------|--------------------|--|
| A | (1 dalam 2) | 500 | 0,5 |
| B | (2 dalam 5) | 400 | 0,4 |
| C | (3 dalam 10) | 300 | 0,3 |
| D | (1 dalam 5) | 200 | 0,2 |
| E | (1 dalam 10) | 100 | 0,1 |

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat dan larutkan dalam *metanol P* sehingga diperoleh kadar 100 mg per ml.

Enceran larutan uji Encerkan sejumlah tertentu *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar 500 µg per ml.

Pereaksi penampak bercak Buat (1) larutan 500 mg kalium iodida *P* dalam 50 ml air, (2) larutan 1,5 g pati larut *P* dalam 50 ml air panas. Campur 10 ml masing-masing larutan dengan 4 ml etanol *P*. [Catatan *Pereaksi ini dapat digunakan sampai 3 atau 4 hari.*]

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan uji* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi dengan dasar bersekat, yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak A* dan *B* secara terpisah, letakkan lempeng ke dalam dasar bejana kromatografi pada *Fase gerak B*, hingga merambat 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai tepi batas fase gerak, biarkan fase gerak menguap, keringkan pada suhu 100° hingga 110° selama 10 menit, uapi lempeng dengan gas klorin selama 1 menit dan keringkan dengan aliran udara kering pada suhu ruang selama 2 menit. Semprotkan lempeng dengan *Pereaksi penampak bercak*. Bandingkan intensitas bercak lain yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*: tidak ada bercak sekunder yang diamati pada kromatogram *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama pada *Larutan baku E* (0,1%) dan jumlah intensitas dari seluruh bercak sekunder pada *Larutan uji* tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar

Dapar asetat pH 4,0 Larutkan 820 mg natrium asetat anhidrat *P* dalam 800 ml air, atur menggunakan asam asetat glasial *P* hingga pH 4,0, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Dapar asetat pH 4,0* dan asetonitril *P* (3:2), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glutetimida BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg 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.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{13}H_{15}NO_2$, dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Glutetimida 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.

GOM AKASIA

Gom Arab

Gum Acacia

Gom Akasia adalah eksudat, yang mengeras di udara seperti gom, yang mengalir secara alami atau dengan penorehan batang dan cabang tanaman *Acacia senegal* L. Willdenow (Familia *Leguminosae*) dan spesies lain acacia yang berasal dari Afrika.

Pemerian Tidak berbau.

Kelarutan Larut hampir sempurna dalam 2 bagian bobot air, tetapi sangat lambat, meninggalkan sisa bagian tanaman dalam jumlah yang sangat sedikit; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam eter.

Makroskopik Butiran, bentuk bulat seperti ginjal atau bulat telur, penampang 1 - 3 cm, warna putih kekuningan, kuning atau coklat muda, kadang-kadang berwarna merah muda, rapuh, buram, sering kali dengan permukaan yang retak, mudah pecah menjadi fragmen bersudut tidak beraturan dengan patahan melengkung, berwarna agak putih atau agak kekuningan; seperti kaca

dan tembus cahaya. Di dalam pusat butiran yang tidak pecah sering terdapat rongga kecil.

Mikroskopik Serbuk berupa potongan mengkilat tidak beraturan, tidak berwarna terlihat sedikit pati atau jaringan tanaman; tidak terlihat adanya lapisan membran.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran aseton *P-n-butanol P-natrium fosfat monobasa P* 1,6% (50:40:10)

Penjerap Kieselgur G dalam larutan *natrium fosfat monobasa P* 1,6%.

Larutan baku Larutan mengandung masing-masing 10 mg *D-galaktosa P*, *D-glukosa P*, *L-arabinosa P*, *L-ramnosa P* dalam 1 ml air, encerkan dengan *metanol P* hingga 10 ml.

Larutan uji Refluks 1 g serbuk dalam 25 ml *asam sulfat P* 4% di dalam tangas air selama 90 menit, netralkan 10 ml larutan ini dengan 2 g *barium karbonat P*, kocok selama lebih kurang 90 menit, saring encerkan 1 ml filtrat dengan 9 ml *metanol P* dan sentrifus.

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah volume (10 μ l) sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat 10 cm. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat selama beberapa menit, masukkan kembali ke dalam bejana kromatografi yang sama dan biarkan merambat 15 cm. Angkat lempeng dan keringkan dalam oven pada suhu 110° selama 10 menit dan semprot dengan *asam aminohipurat LP*. Kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku* berupa empat bercak terpisah jelas menunjukkan *D-galaktosa* (coklat kekuningan), *D-glukosa* (coklat kekuningan), *L-ramnosa* (kuning) dengan deretan harga R_F menaik. Kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* berupa tiga bercak sesuai dengan *D-galaktosa*, *L-arabinosa* dan *L-ramnosa*. Tidak boleh ada bercak yang sesuai dengan *D-glukosa* dan bercak lain yang tampak, terutama pada bagian atas.

B. Larutkan 1 g serbuk dalam 2 ml air, tambahkan 2 ml *etanol P*, kocok, terbentuk musilago putih yang menjadi cairan encer pada penambahan 10 ml air.

C. Pada 5 ml larutan 10% tambahkan 10 ml *etanol P*. Cairan berkabut yang diperoleh, membentuk endapan putih pada penambahan 0,5 ml *asam asetat 5 N*. Saring, tambahkan pada filtrat jernih beberapa ml larutan *amonium oksalat P* 4%: filtrat berkabut.

D. Larutkan 250 mg serbuk dalam 5 ml air sambil dikocok, tambahkan 0,5 ml larutan *hidrogen peroksida P* 3% dan 0,5 ml *tingtur guaiakum LP*. Kocok, biarkan beberapa menit: terjadi warna biru tua atau beberapa menit.

E. Larutan 0,01% dengan penambahan *timbal(II) subasetat LP*: memberikan endapan dalam beberapa menit.

F. Larutan 10% memutar bidang polarisasi ke kiri.

Agar dan gom sterkulia Pada sejumlah kecil serbuk, tambahkan larutan segar *merah rutenium LP*, tidak terbentuk kabut pada pengocokan.

Agar dan tragakan

A. Pada 2 ml larutan 10%, tambahkan 8 ml air dan 0,2 ml *timbal(II) asetat LP*: tidak terbentuk kabut pada pengocokan

B. Pada 100 mg serbuk tambahkan 1 ml *iodum 0,01 M*: tidak terjadi warna merah tua atau hijau zaitun.

Pati dan dekstrin Didihkan 10 ml larutan 10%, dinginkan, tambahkan 0,1 ml *iodum 0,05 M*: tidak terjadi warna biru atau coklat kemerahan.

Sakarosa dan fruktosa Pada 1 ml larutan 10%, tambahkan 4 ml air, 100 mg *resorsinol P* dan 2 ml *asam klorida P*, panaskan di atas tangas air: tidak terjadi warna kuning atau merah muda.

Tanin Pada 10 ml larutan 10%, tambahkan 0,1 ml larutan *besi(III) klorida P* 10,5%: terbentuk endapan seperti gelatin, endapan dan larutan tidak berwarna biru tua.

Zat tak larut Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada 5 g serbuk tambahkan 100 ml air dan 14 ml *asam klorida 2 N*, didihkan perlahan-lahan selama 15 menit, sambil sering dikocok. Saring selagi panas dengan penyaring kaca masir, cuci sisa dengan air panas dan keringkan pada suhu 100° - 105° hingga bobot tetap.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° menggunakan 1 g serbuk zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SERBUK GOM AKASIA

Serbuk Gom Arab

Acacia Gum Powder

Serbuk Gom Akasia adalah gom akasia dalam bentuk serbuk.

Pemerian Serbuk; putih atau putih kekuningan; tidak berbau.

Kelaratun Larut hampir sempurna dalam air, tetapi sangat lambat, meninggalkan sisa bagian tanaman, dalam jumlah sangat sedikit dan memberikan cairan seperti musilago, tidak berwarna atau kekuningan, kental, lengket, transparan, bersifat asam lemah terhadap lakmus biru; praktis tidak larut dalam etanol dan eter.

Identifikasi Agar dan gom sterkulisa, Agar dan tragakan, Pati dan dekstrin, Sakarosa dan fruktosa, Tanin, Zat tidak larut, Susut pengeringan dan Sisa pemijaran Memenuhi syarat seperti tertera pada *Gom Akasia*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

GONADOTROPIN KORIONIK Chorionic Gonadotropin

Gonadotropin Korionik adalah hormon polipeptida stimulan gonad yang diperoleh dari urin wanita hamil. Potensi tidak kurang dari 1500 unit *Gonadotropin Korionik FI* per mg, tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket.

Pemerian Serbuk amorf; putih atau praktis putih.

Kelaratun Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Gonadotropin Korionik Manusia BPGI*; simpan dalam lemari pendingin dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Gunakan ampul baku pembanding yang baru untuk setiap penetapan kadar, buang bagian yang tidak digunakan. *Endotoksin BPGI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.];* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,03 unit *Endotoksin FI* per unit *Gonadotropin Korionik FI*.

Toksisitas akut Suntikkan secara intravena 0,5 ml larutan uji yang mengandung 2000 unit *Gonadotropin Korionik FI* per ml pada tiap 5 ekor mencit sehat dengan bobot tubuh antara 18 dan 22 g. Amati hewan selama 48 jam setelah penyuntikan, jika pada akhir 48 jam semua hewan hidup dan tidak lebih dari satu hewan menunjukkan gejala reaksi toksik: memenuhi syarat. Jika lebih dari satu hewan menunjukkan gejala toksik

atau jika tidak lebih dari dua hewan mati, ulangi pengujian menggunakan 10 hewan tambahan yang sama: jika pada uji ulang semua hewan hidup selama 48 jam dan tidak menunjukkan gejala reaksi toksik: memenuhi syarat.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 5,0%.

Aktivitas estrogenik Suntikkan secara subkutan 0,25 ml larutan uji yang mengandung setara 1000 unit *Gonadotropin Korionik FI* per ml dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* pada pagi hari dan sore hari selama dua hari berturut-turut, pada masing-masing dari 5 ekor tikus betina yang indung telur telah dihilangkan 2 minggu sebelumnya. Pada tiap tiga hari berikutnya, lakukan apusan vagina dari setiap hewan. Jika unsur-unsur sel dalam apusan vagina terutama terdiri dari leukosit dan beberapa sel epitel berinti, tetapi tanpa sel epitel yang mengeras: memenuhi syarat.

Penetapan potensi

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gonadotropin Korionik BPGI*, larutkan dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* yang dibuat segar mengandung 1 mg per ml serum albumin sapi dan atur pH antara 6,9 dan 8,0 dengan *natrium hidroksida LP*, hingga kadar 10 unit *Gonadotropin Korionik FI* per ml. Dengan menggunakan pelarut yang sama buat tiga enceran dari larutan ini masing-masing mengandung *Gonadotropin Korionik BPGI* secara geometrik seperti 1:1, 2:1,44 atau 1:2:4, sehingga aktivitas per ml terletak dalam rentang 0,1 - 1,0 unit.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, menggunakan zat uji, sehingga diperoleh tiga *Larutan uji* yang sesuai.

Hewan uji Tikus betina, sehat, umur 20 - 23 hari, perbedaan bobot tubuh yang teringan dan yang terberat tidak lebih dari 30%. Hewan dipelihara dalam kondisi suhu penyinaran dan diet yang seragam, beri tanda dan kelompokkan secara acak dalam jumlah sama, tidak kurang dari 10 ekor. Tentukan untuk masing-masing tiga *Larutan baku* dan tiga *Larutan uji*.

Prosedur Suntikkan secara subkutan pada bagian punggung 0,20 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji* yang telah disiapkan, pada waktu hampir bersamaan setiap tiga hari berturut-turut. Pada sore hari kelima, bunuh hewan, potong uterus setiap hewan dengan cara memotong leher rahim, mengupas jaringan di sekitarnya dan memotong pertemuan utero-tubal. Segera tekan, keluarkan cairan uterin pada kertas absorben basah dan timbang uterus dengan timbangan yang sesuai, bobot uterus mendekati 0,2 mg.

Perhitungan Tabulasi hasil penimbangan uterin pada masing-masing tikus, tandai dengan simbol *Y* untuk tiap-tiap dosis kelompok tikus. Lakukan seperti pada *Penetapan kadar dalam Injeksi Kortikotropin* mulai dari "Jika data dari satu atau lebih". Hitung log jarak keyakinan *L* seperti tertera pada *Interval keyakinan*

untuk penetapan individual dalam Desain dan Analisis Penetapan Hayati <81>. Jika batas keyakinan lebih dari 0,1938, pada P = 0,95, sampai batas keyakinan 80% dan 125% dari perhitungan potensi, ulangi penetapan hingga kombinasi data dari dua penetapan atau lebih, seperti tertera pada Kombinasi dari penetapan yang berdiri sendiri dalam Desain dan Analisis Penetapan Hayati <81>: memenuhi batas tersebut.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dalam kaca Tipe I dan di dalam lemari pendingin.

GONADOTROPIN KORIONIK UNTUK INJEKSI

Chorionic Gonadotropin for Injection

Gonadotropin Korionik untuk Injeksi adalah campuran kering Gonadotropin Korionik dengan pengencer dan dapar yang sesuai, steril. Potensi tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket dalam unit *Gonadotropin Korionik FI*. Dapat mengandung zat antimikroba.

Pemerian Padatan amorf berbentuk khas hasil dari beku kering; putih atau hampir putih.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Larutan terkonstitusi* dalam *Injeksi*.

Baku pembanding *Gonadotropin Korionik BPFi*; simpan dalam lemari pendingin dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Gunakan ampul baru untuk tiap kelompok penetapan kadar dan musnahkan bagian yang tidak digunakan. *Endotoksin BPFi* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit Endotoksin FI per unit *Gonadotropin Korionik FI*.

pH <1071> pH larutan untuk uji *Aktivitas estrogenik* antara 6,0 dan 8,0.

Aktivitas estrogenik Jika dikonstitusi seperti tertera pada etiket, memenuhi uji *Aktivitas estrogenik* dalam *Gonadotropin Korionik*.

Syarat lain Memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>, *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Injeksi*.

Keseragaman sediaan <911> Buka 10 wadah dan timbang saksama masing-masing wadah dan isi, beri

identitas masing-masing wadah. Pindahkan isi wadah dan bilas dengan air, keringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap dan timbang kembali. Hitung bobot bersih masing-masing wadah dan isinya dengan mengurangi bobot awal dengan bobot wadah kosong setelah pengeringan. Hitung bobot isi rata-rata dan simpangan baku relatif seperti tertera pada *Keseragaman sediaan* <911>. Memenuhi syarat jika bobot isi masing-masing wadah tidak berbeda lebih dari 5,0% dari bobot rata-rata dan simpangan baku relatif sepuluh wadah tidak lebih dari 3,0%. Jika tidak memenuhi, lakukan uji terhadap 20 wadah tambahan. Memenuhi syarat jika tidak lebih dari satu wadah dari 30 wadah, berbeda lebih dari 7,5% dari bobot rata-rata 30 isi wadah dan simpangan baku relatif bobot isi 30 wadah tidak lebih dari 3,3%.

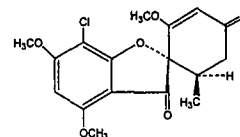
Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Gonadotropin Korionik*, menggunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan mengencerkan sejumlah larutan untuk uji *Aktivitas estrogenik* secara bertahap dan kuantitatif dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*.

Wadah dan penyimpanan Dalam Wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*.

Penandaan Pada etiket tertera tanggal kadaluwarsa.

GRISEOFULVIN

Griseofulvin



7-Kloro-2',4,6-trimetoksi-6'β-metilspiro[benzofuran-2(3H),1'-[2]sikloheksena]-3,4'-dion [126-07-8]

C₁₇H₁₇ClO₆

BM 352,77

Griseofulvin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg C₁₇H₁₇ClO₆ per mg.

Baku pembanding *Griseofulvin BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam tempat dingin. *Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam tempat dingin.

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 *Griseofulvin BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 217° dan 224°.

Rotasi jenis <1081> Antara +348° dan +364°, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml dalam *dimetilformamida P*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 25 bpj.

Luas permukaan spesifik Antara 1,3 dan 1,7 m² per g. Tentukan ukuran partikel nyata dalam µm dengan metode permeasi udara, menggunakan alat yang sesuai. Timbang 1,819±0,001 g zat, masukkan ke dalam tabung kompresi dari alat. Mampatkan dengan tekanan sedang hingga diperoleh porositas yang sama. Alirkan udara mampat kering melalui tabung dan ukur tekanan udara dengan manometer air. Baca porositas dan hitung ukuran partikel nyata dari persamaan alat. Ulangi pembacaan porositas, berturut-turut pada derajat kemampuan lebih tinggi hingga diperoleh ukuran partikel nyata minimum. Hitung luas permukaan spesifik yang diamati dalam m² per g dengan rumus:

$$\frac{6}{1,455MF}$$

M adalah ukuran partikel nyata minimum; *F* adalah faktor yang diperoleh dari tabel berikut, jika perlu gunakan interpolasi, untuk koreksi ukuran partikel nyata terhadap ukuran partikel yang sebenarnya pada pembacaan porositas tersebut.

| Pembacaan Porositas | F |
|---------------------|--------|
| 0,80 | 1,3771 |
| 0,76 | 1,4142 |
| 0,72 | 1,4573 |
| 0,68 | 1,5082 |
| 0,64 | 1,5690 |
| 0,60 | 1,6432 |
| 0,56 | 1,7353 |
| 0,52 | 1,8528 |
| 0,48 | 2,0076 |
| 0,44 | 2,2203 |
| 0,40 | 2,5298 |

Tentukan secara bersamaan luas permukaan spesifik yang diamati dari *Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik BPFi* yang dilakukan dengan cara yang sama. Hitung luas permukaan spesifik griseofulvin dengan rumus:

$$O_U \left(\frac{A_S}{O_S} \right)$$

O_U adalah luas permukaan spesifik yang diamati dari zat uji; *A_S* adalah luas permukaan spesifik yang telah ditetapkan dari *Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik BPFi*; *O_S* adalah luas permukaan spesifik yang diamati dari *Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik BPFi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-tetrahidrofuran P* (60:35:5), saring, awadarakan selama 5 menit sebelum digunakan dan aduk terus menerus selama penggunaan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan sejumlah 3-fenilfenol dalam metanol *P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Griseofulvin BPFi*, larutkan dalam metanol *P* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal*, 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, tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Resolusi, *R*, antara griseofulvin dan 3-fenilfenol 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, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif griseofulvin terhadap 3-fenilfenol lebih kurang 0,8. 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 BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi griseofulvin dalam µg per mg *Griseofulvin BPFi*; *W_U* adalah jumlah zat yang

digunakan dalam mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak griseofulvin terhadap 3-fenilfenol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GRISEOFULVIN

Griseofulvin Tablet

Tablet Griseofulvin mengandung Griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Griseofulvin BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 ml air yang mengandung 40 mg natrium lauril sulfat P per ml.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 90 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{17}ClO_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan campuran *metanol P*-air (4:1) dan serapan larutan baku *Griseofulvin BPFi* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 291 nm.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{17}H_{17}ClO_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk halus tablet yang ditimbang saksama.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Griseofulvin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan *metanol P* yang diukur saksama secukupnya hingga kadar griseofulvin tidak lebih dari 1 mg per ml, kocok secara mekanik selama 1 jam atau lebih lama, untuk mendispersikan zat uji secara sempurna dan sonikasi selama 1 menit. Sentrifus sebagian dari larutan ini, encerkan secara kuantitatif sejumlah volume beningan yang diukur saksama hingga kadar griseofulvin lebih kurang 10 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 292 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$ dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{CL}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Griseofulvin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah mg griseofulvin dalam tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar griseofulvin dalam µg per ml *Larutan uji* dari jumlah per tablet seperti tertera pada etiket dan besarnya faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Griseofulvin*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 125 mg griseofulvin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 70 ml *metanol P*, kocok secara mekanik selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring sebagian larutan, buang 5 ml filtrat pertama. Pipet 5 ml filtrat jernih, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Griseofulvin*. Hitung jumlah dalam mg griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$PC\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

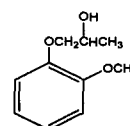
C adalah kadar *Griseofulvin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan $C_{17}H_{17}ClO_6$ dalam µg per mg *Griseofulvin BPFi*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak griseofulvin terhadap 3-fenilfenol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

GUAIFENESIN

Gliseril Guaiakolat

Guaifenesin



3-(*o*-Metoksifenoksi)-1,2-propanadiol [93-14-1]
 $C_{10}H_{14}O_4$

BM 198,22

Guaifenesin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₀H₁₄O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

$$F \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai agak kelabu; bau khas lemah; rasa pahit.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam propilen glikol; agak sukar larut dalam gliserin.

Baku pembanding *Guaifenesin BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada tekanan tidak kurang dari 10 mmHg dan suhu 60° sampai bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Guaiakol BPFi*; Tidak boleh dikeringkan; setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Guaifenesin BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 40 µg per ml dalam metanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Guaifenesin BPFi*.

C. Campur lebih kurang 5 mg zat dengan 1 tetes formaldehida P dan beberapa tetes asam sulfat P: terjadi warna merah tua hingga ungu.

Jarak lebur <1021> Antara 78° dan 82°; tetapi rentang awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 3°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada tekanan tidak kurang dari 10 mmHg dan suhu 60° hingga bobot tetap.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 25 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Larutkan 20 mg zat dalam 10 ml *Larutan B*.

Enceran larutan uji Masukkan 1,0 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl). *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam guaifenesin yang digunakan dengan rumus:

F adalah faktor respons puncak guaiakol yang setara dengan 0,63, yang mempunyai waktu retensi relatif 1,4 dan 1,0 untuk semua cemaran lainnya; *r_i* adalah luas masing-masing respons puncak selain dari puncak utama guaifenesin pada *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak utama pada kromatogram *Enceran larutan uji*: tidak lebih dari 1,5% isomer β guaifenesin [2-(2-metoksifenoksi)-1,3-propanadiol], pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,9; tidak lebih dari 0,03% guaiakol; tidak lebih dari 0,5% untuk masing-masing cemaran lain dan tidak lebih dari 1,0% untuk seluruh cemaran selain dari isomer β guaifenesin dan guaiakol.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran air-asam asetat glasial P (990:10).

Larutan B Gunakan asetonitril P.

Fase gerak Gunakan berbagai campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Buat larutan *Guaifenesin BPFi* dalam *Larutan B* hingga kadarnya lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Larutan B* hingga tiap ml mengandung *Guaifenesin BPFi* 0,5 mg dan *Guaiakol BPFi* 0,02 mg.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi L1, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0-32 | 80 → 50 | 20 → 50 | gradien linier |
| 32-35 | 50 → 80 | 50 → 20 | gradien linier |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif isomer β guaifenesin, guaifenesin dan guaiakol berturut-turut lebih kurang 0,9; 1,0 dan 1,3 dan resolusi, *R*, antara puncak guaifenesin dan puncak guaiakol tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti

tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif untuk 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 guaifenesin, C₁₀H₁₄O₄, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Guaifenesin BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase C₁₀H₁₄O₄ dalam zat uji. Untuk nilai ini tambahkan persentase isomer β guaifenesin yang diperoleh dari uji *Kemurnian kromatografi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GUAIFENESIN Guaifenesin Tablet

Tablet Guaifenesin mengandung Guaifenesin, C₁₀H₁₄O₄, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Guaifenesin BPHI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada tekanan tidak lebih dari 10 mmHg, pada suhu 60° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Gerus halus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg guaifenesin dengan 10 ml *kloroform P*, saring. Uapkan 1 ml filtrat pada kaca arloji. Campur residu dengan 1 tetes *formaldehida P* dan beberapa tetes *asam sulfat P*: terjadi warna merah ceri tua hingga ungu.

B. Waktu retensi puncak guaifenesin pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Prosedur gabungan sampel

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₀H₁₄O₄ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan serapan larutan baku *Guaifenesin BPHI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 274 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₁₀H₁₄O₄, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P*-*asam asetat glasial P* (60:40:1,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan asam benzoat Timbang saksama sejumlah *asam benzoat P*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah guaifenesin, larutkan dalam air dengan pengocokan hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Pipet 2 ml larutan dan 5 ml *Larutan asam benzoat* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan ini mengandung guaifenesin lebih kurang 40 µg per ml dan asam benzoat lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Guaifenesin BPHI*, larutkan dalam air dengan pengocokan hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 45 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg guaifenesin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 60 ml air, kocok selama lebih kurang 15 menit. Encerkan dengan air sampai tanda, jika perlu saring untuk mendapatkan larutan yang jernih. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 45 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak guaifenesin dan asam benzoat tidak kurang dari 3,0; waktu retensi relatif guaifenesin dan asam benzoat berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg guaifenesin, C₁₀H₁₄O₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

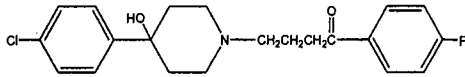
$$5C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Guaifenesin BPF1* dalam μg 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.

HALOPERIDOL

Haloperidol



4-[4-(*p*-Klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-fluorobutirofenon [52-86-8]
 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$ BM 375,86

Haloperidol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk amorf atau serbuk hablur halus; putih hingga agak kekuningan. Larutan jenuh bereaksi netral terhadap lakmus.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Haloperidol BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Haloperidol BPF1* [4,4'-Bis[4(*p*-klorofenil)-4-hidroksi piperidino]butirofenon *BPF1*]; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Haloperidol BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) dalam campuran larutan *asam klorida P* (1 dalam 100)-*isopropil alkohol P* (1:9), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Haloperidol BPF1*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 155°; lakukan penetapan terhadap zat yang telah dikeringkan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

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%.

Senyawa sejenis A Haloperidol Tidak lebih dari 1,0%.

Pelarut Buat campuran *asam klorida P* (1 dalam 100) dan *isopropil alkohol P* (10:90).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPF1* dan *Senyawa Sejenis A Haloperidol BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 800 dan 8 μg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 335 nm, terhadap blangko *isopropil alkohol P* yang mengandung 10 ml larutan *asam klorida encer P* (1 dalam 100) per 100 ml larutan. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari serapan *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, larutkan dalam 25 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 3 tetes *p-naftolbenzein LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,05 N LV*. Lakukan titrasi blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,05 N*
setara dengan 18,79 mg $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI HALOPERIDOL

Haloperidol Injection

Injeksi Haloperidol adalah larutan steril Haloperidol dalam air untuk injeksi, yang dibuat dengan bantuan asam laktat. Dapat mengandung bahan pengawet yang sesuai. Mengandung Haloperidol, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Haloperidol BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPF1*; [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.

Identifikasi Larutan uji dan Larutan baku yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*, menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 245 ± 2 nm.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 71,4 Unit Endotoksin FI per mg haloperidol.

pH <1071> Antara 3,0 dan 3,8.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFi*, larutkan dan encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 20) hingga kadar lebih kurang $20 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg haloperidol, masukkan ke dalam corong pisah dan tambahkan 20 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 20). Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml *eter P*. Cuci kumpulan ekstrak empat kali, tiap kali dengan 5 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 20). Buang fase eter, tambahkan cucian asam pada fase air. Saring fase air melalui segumpal kapas ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 20) sampai tanda. Pipet 10 ml larutan 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 245 nm dengan menggunakan campuran larutan *asam klorida P* (1 dalam 20)-*metanol P* (1:10) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg haloperidol, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Haloperidol BPFi* dalam μg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung cahaya.

TABLET HALOPERIDOL **Haloperidol Tablet**

Tablet Haloperidol mengandung Haloperidol, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Haloperidol BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan LP (tanpa enzim).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-dapar kalium fosfat monobasa 0,05 M* (60:40). Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$ yang terlarut dengan membandingkan dengan larutan baku *Haloperidol BPFi* yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. **Prosedur keseragaman kandungan** Lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang $20 \mu\text{g}$ per ml.

Larutan uji Masukkan 1 tablet yang telah digerus halus ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* hangat, kocok selama 15 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, hingga kadar lebih kurang $20 \mu\text{g}$ per ml, saring, buang 20 ml filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1 cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm, menggunakan *metanol P*

sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg haloperidol, C₂₁H₂₃ClFNO₂, dalam tablet dengan rumus:

$$C \left(\frac{T}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Haloperidol BPF1 dalam µg per ml Larutan baku; T adalah jumlah haloperidol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; D adalah kadar haloperidol dalam µg per ml Larutan uji seperti tertera pada etiket dan faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari Larutan uji dan Larutan baku.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol P-dapar kalium fosfat monobasa 0,05 M (60:40). Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N atau asam fosfat P, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Haloperidol BPF1, larutkan dalam Fase gerak, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg haloperidol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 60 ml Fase gerak, sonikasi selama 10 menit dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 1 jam. Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda, saring, buang 20 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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 haloperidol, C₂₁H₂₃ClFNO₂, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

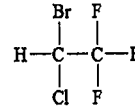
$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Haloperidol 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 rapat, tidak tembus cahaya.

HALOTAN

Halothane



(±)-2-Bromo-2-kloro-1,1,1-trifluoroetana [151-67-7]
C₂HBrClF₃ BM 197,38

Halotan mengandung timol sebagai stabilisator tidak kurang dari 0,008% dan tidak lebih dari 0,012%.

Pemerian Cairan berat; tidak berwarna; mudah bergerak; tidak mudah terbakar; bau khas seperti kloroform; rasa manis dan seperti terbakar.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; bercampur dengan etanol, dengan kloroform, dengan eter dan dengan minyak lemak.

Baku pembanding Halotan BPF1; tidak boleh dikeringkan, sangat mudah menguap. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan (1 dalam 25) dalam karbon disulfida P menggunakan sel 0,1 mm, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Halotan BPF1.

Bobot jenis <981> Antara 1,872 dan 1,877; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Jarak destilasi <1011> Metode II Tidak kurang dari 95% terdestilasi antara 49° dan 51° dalam rentang 1° dan tidak kurang dari 100% terdestilasi pada suhu antara 49° dan 51°. Jika perlu lakukan koreksi dengan faktor koreksi 0,040° per mm.

Indeks bias <1001> Antara 1,369 dan 1,371; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Keasaman atau kebasaaan Kocok 20 ml zat dengan 20 ml air bebas karbon dioksida P selama 3 menit, biarkan lapisan memisah: lapisan air memerlukan tidak lebih dari 0,1 ml natrium hidroksida 0,010 N atau tidak lebih dari 0,6 ml asam klorida 0,010 N untuk menetralkan, sebagai indikator gunakan ungu bromokresol LP.

Air <1031>Metode I Tidak lebih dari 0,03%.

Residu tidak mudah menguap Lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan 50 ml zat dalam cawan yang telah ditara di atas tangas uap hingga kering dan keringkan residu pada suhu 105° selama 2 jam: residu tidak lebih dari 1 mg.

Klorida dan bromida Kocok 25 ml zat dengan 25 ml air selama 5 menit, biarkan cairan memisah sempurna. Pada 10 ml lapisan air tambahkan 1 tetes *asam nitrat P* dan 5 tetes *perak nitrat LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Timol

Larutan baku timol Timbang saksama sejumlah timol, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,25 N* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Dapar Gunakan *dapar borat alkali pH 8,0*.

Larutan klorimida Larutkan 100 mg *2,6-dibromo kinon klorimida P* dalam 25 ml *etanol mutlak P*. Larutan harus dibuat segar.

Kurva baku timol Pipet masing-masing 1; 3 dan 5 ml *Larutan baku timol* ke dalam 3 labu tentukur 100-ml, tambahkan *natrium hidroksida 0,25 N* hingga 5,0 ml. Buat larutan blanko dalam labu tentukur 100-ml keempat yang berisi 5,0 ml *natrium hidroksida 0,25 N*. Pada masing-masing labu tambahkan 1 ml *Larutan klorimida*. Diamkan tepat 15 menit, tambahkan 3 ml *natrium hidroksida 0,25 N* dan encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 590 nm terhadap blanko dan buat kurva baku.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 2 ml zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 5 ml *natrium hidroksida 0,25 N*, goyang perlahan-lahan. Uapkan dengan dialiri gas *nitrogen P*, tambahkan 10 ml *Dapar* dan 1 ml *Larutan klorimida*. Goyang perlahan-lahan, diamkan tepat selama 15 menit, tambahkan 3 ml *natrium hidroksida 0,25 N* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan bandingkan dengan *Kurva baku timol*, hitung persentase timol dalam halotan yang digunakan.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Tambahkan 1,0 µl 1,1,2-trikloro-1,2,2-trifluoroetana ke dalam 20,0 ml zat.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 3 m x 2 mm, berisi bahan pengisi 20% fase diam G24 pada partikel penyangga S1AB. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada suhu 200°, 200° dan 60°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 15 ml per menit. Waktu retensi 1,1,2-trikloro-1,2,2-trifluoroetana dan halotan berturut-turut lebih kurang 5 dan 13 menit.

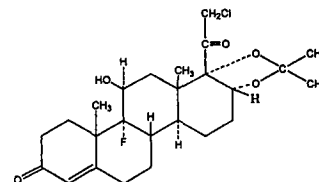
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan zat ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Jumlah semua respons puncak (kecuali puncak halotan) tidak lebih dari respons puncak 1,1,2-

trikloro-1,2,2-trifluoroetana dari *Larutan baku*: cemaran tidak lebih dari 50 bpj.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe NP dan hindarkan dari panas berlebih. Diberikan hanya dalam wadah asli.

HALSINONIDA

Halcinonide



21-Kloro-9-fluoro-11β,16α,17-trihidroksipregna-4-ena-3,20-dionsiklik 16,17-asetal dengan aseton [3093-35-4]
C₂₄H₃₂ClFO₅ BM 454,96

Halsinonida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₄H₃₂ClFO₅.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau agak putih; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam heksan; larut dalam aseton dan dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Halsinonida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Halsinonida BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +150° dan +160°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *kloroform P* yang mengandung 20 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etil asetat P* (5:1).

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam 5,0 ml campuran kloroform P-metanol P (1:1).

Prosedur Bagi luas lempeng kromatografi menjadi tiga bagian yang sama, bagian ketiga untuk blangko. Totolkan 100 µl Larutan uji pada bagian pertama dan kedua, setelah penotolan keringkan masing-masing dengan aliran udara hangat. Gunakan bejana kromatografi untuk eluasi sinambung, lakukan kromatografi selama lebih kurang 2 jam. Angkat lempeng dari bejana, keringkan dalam oven suhu 90° selama 15 menit, amati pita kromatogram di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Tandai pita utama dan pita lain. Secara kuantitatif pindahkan lapisan silika yang mengandung pita, termasuk bagian blangko yang sesuai dan masukkan masing-masing ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bersumbat kaca, kumpulkan pita cemaran jika diperoleh lebih dari satu cemaran. Tambahkan 30,0 ml etanol mutlak P ke dalam tabung yang berisi pita utama dan blangko; serta tambahkan 10,0 ml etanol mutlak P ke dalam tabung yang berisi kumpulan cemaran. Tutup tabung dan kocok hati-hati dengan pengocok bolak-balik selama lebih kurang 60 menit. Sentrifus, encerkan cairan pita utama dan blangko dengan volume sama etanol mutlak P. Tetapkan serapan beningan dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm menggunakan etanol mutlak P sebagai blangko. Hitung persentase cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{A_i}{A_i + 6A_u} \right)$$

A_i adalah serapan cairan kumpulan pita cemaran terkoreksi terhadap blangko yang sesuai dan A_u adalah serapan pita utama terkoreksi terhadap blangko yang sesuai.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Halsinonida BPF*, larutkan dalam metanol P dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 15 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. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku dalam sel 1 cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm menggunakan metanol P sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg halsinonida, $C_{24}H_{32}ClFO_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

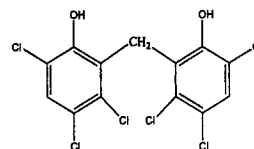
$$2C \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Halsinonida BPF* dalam µg per ml Larutan baku; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

HEKSAKLOROFEN

Hexachlorophene



2,2'-Metilenbis[3,4,6-triklorofenol] [70-30-4]

$C_{13}H_6Cl_6O_2$

BM 406,90

Heksaklorofen mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{13}H_6Cl_6O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga cokelat muda; tidak berbau atau agak berbau fenol.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, dalam etanol dan dalam eter; larut dalam kloroform dan dalam larutan encer alkali hidroksida tertentu.

Baku pembanding *Heksaklorofen BPF*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk dan kering.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Heksaklorofen BPF*.

B. Ke dalam larutan lebih kurang 5 mg dalam 5 ml etanol P, tambahkan 1 tetes besi(III) klorida LP: segera terjadi warna ungu yang tidak stabil.

Jarak lebur <1021> Metode II Antara 161° dan 167°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Metode I Tidak lebih dari 0,1%.

2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin Tidak lebih dari 0,001 bpj. [Perhatian Karena 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin sangat beracun, perhatikan semua peringatan yang diperlukan jika menggunakan prosedur ini.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin BPF larutkan dalam

campuran *n*-heksan *P*-metilen klorida *P* (9:1) hingga kadar lebih kurang 0,01 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10,0 g zat, larutkan dalam 50 ml *metanol P*, masukkan ke dalam corong pisah 1 liter, tambahkan 25 ml *metanol P*, 25 ml *litium hidroksida 2,5 N* dan 225 ml air, ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 200 ml *n*-heksan *P* yang baru disuling. Keringkan kumpulan ekstrak *n*-heksan, saring melalui *natrium sulfat anhidrat P* dan uapkan hingga volume lebih kurang 15 ml pada penguap berputar pada suhu tangas tidak lebih dari 40°. Masukkan secara bertahap larutan ini ke dalam tabung sentrifuga 12 ml, secara bertahap dan tiap kali dipekatkan perlahan-lahan hingga 1 ml dengan dialiri gas *nitrogen P* dalam tangas air hangat. Bilas labu dengan 15 ml *n*-heksan *P* dan uapkan dengan cara yang sama. Cuci dinding tabung sentrifuga dengan 10 ml *n*-heksan *P*, uapkan lagi hingga 1,0 ml. Dinginkan dan masukkan ke dalam kolom mikro yang dibuat sebagai berikut: Tempatkan segumpalan kecil wol kaca pada pipet berukuran 15 mm x 5 mm, tambahkan sedikit pasir dan 1,0 g *alumina basa P*, ketuk beberapa kali: untuk memampatkan alumina dan panaskan dalam oven hampa udara pada suhu 110° selama 3 jam. Simpan dalam hampa udara. Eluasi kolom dengan 10 ml campuran *n*-heksan *P*-metilen klorida *P* (9:1), gunakan sebagian campuran untuk membilas tabung. Kumpulkan eluat dalam tabung sentrifuga 12 ml berskala dan pekatkan perlahan-lahan hingga 1,0 ml dengan dialiri gas *nitrogen P* dalam tangas air hangat.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931> dan *Spektrofotometri Massa* <1201>. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,0 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf gas yang dihubungkan dengan spektrograf massa yang dilengkapi dengan detektor ion ganda. Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom kaca 1 m x 2 mm yang berisi bahan pengisi *G1* pada partikel penyangga *S1*. Pertahankan suhu kolom dan injektor masing-masing berturut-turut pada 250° dan 300°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 40 ml per menit. Jumlah tinggi puncak pada harga massa 320, 322 dan 324 dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, larutkan dalam 25 ml *etanol P* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 40,69 mg C₁₃H₆Cl₆O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

HEPARIN NATRIUM

Heparin Sodium

Heparin Natrium adalah garam natrium dari glikosaminoglikan sulfat dari campuran mukopolisakarida dengan bobot molekul bervariasi. Terdapat dalam jaringan tubuh mamalia dan umumnya diperoleh dari mukosa usus halus atau jaringan tubuh lain yang sesuai dari mamalia yang dapat dimakan manusia. Terdiri dari komponen polimer dari turunan berseling D-glikosamina (N-tersulfatasi atau N-terasetilasi) dan asam uronat (asam L-iduronat atau asam D-glukuronat) berikatan dengan ikatan glikosida, komponen akan dibebaskan dalam bagian bervariasi pada hidrolisa sempurna. Merupakan campuran zat aktif yang mempunyai sifat memperlambat waktu jendal darah terutama melalui pembentukan kompleks dengan protein plasma, Antitrombin III dan memperkuat inaktivasi Trombin dan menghambat enzim protease koagulasi seperti Faktor X Teraktivasi dalam urutan penendalian. Potensi Heparin Natrium dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, tidak kurang dari 140 unit Heparin FI per mg dan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Serbuk amorf; putih atau pucat; tidak berbau atau praktis tidak berbau; higroskopis.

Baku pembanding *Heparin Natrium BPF1*; simpan di tempat sejuk dan tidak boleh dibekukan. *Antitrombin III BPF1*; *Faktor Xa BPF1*; *Endotoksin BPF1*; [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.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit Endotoksin FI per unit Heparin FI.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pempijaran <301> Antara 28,0% dan 41,0%.

Kandungan nitrogen <581> *Metode I* Antara 1,3% dan 2,5%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Protein Tambahkan 5 tetes larutan *asam trikloroasetat P* (1 dalam 5) ke dalam 1 ml larutan uji (1 dalam 100); tidak terbentuk kekeruhan atau endapan.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Aktivitas Anti-faktor Xa

Dapar pH 8,4 Larutkan sejumlah tris (hidroksimetil)-aminometana P, asam edetat P dan Natrium klorida P dalam air yang mengandung 0,1% polietilen glikol 6000 P hingga kadar berturut-turut 0,05 M; 0,0075 M dan 0,175 M. Jika perlu atur pH dengan penambahan asam klorida P atau larutan natrium hidroksida P hingga pH 8,4 pada suhu 25°.

Larutan Antitrombin III Larutkan Antitrombin III BPF1 asal sapi dalam *Dapar pH 8,4* hingga kadar 0,5 unit FI per ml.

Larutan Faktor Xa Larutkan Faktor Xa BPF1 dalam Air Murni hingga diperoleh larutan yang memberikan serapan blangko yang tetap, seperti menggunakan larutan natrium klorida P 0,0% sebagai pengganti larutan heparin seperti yang tertera pada *Prosedur* yang memberikan serapan 0,650 A sampai 0,700A pada panjang gelombang 405 nm dan suhu 37° (lebih kurang setara dengan 0,4 unit Faktor Xa FI per ml dalam 1 ml campuran reaksi akhir).

Substrat kromofor Larutkan substrat metanasulfonil D-Leu-Gli-Arg-pNA dalam Air untuk Injeksi hingga kadar 2,5 sampai 3,0 µM per ml berdasarkan bobot molekul yang tertera pada etiket.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Heparin Natrium BPF1, larutkan dalam *Dapar pH 8,4* hingga kadar 0,1; 0,05; 0,025 dan 0,0125 unit Heparin FI per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *Dapar pH 8,4* hingga kadar lebih kurang 0,025 - 0,050 unit Heparin FI per ml.

Prosedur Untuk masing-masing *Larutan baku* buat dua larutan masing-masing mengandung 100 µl *Larutan Antitrombin III*, 100 µl *Larutan baku* dan 600 µl *Dapar pH 8,4*, inkubasi pada suhu 37° tepat selama 120 detik. Segera tambahkan pada masing-masing tabung 100 µl Substrat kromofor, ukur serapan pada panjang gelombang 405 nm pada suhu 37° selama tidak kurang dari 60 detik. [Catatan Atur urutan penambahan pereaksi pada tabung sehingga jadwal waktu inkubasi dapat dilakukan dengan tepat.] Hitung serapan rata-rata selama 60 detik untuk masing-masing kadar *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Hitung regresi kecepatan perubahan serapan dalam logaritma kadar heparin natrium larutan akhir dari *Larutan baku*. Tetapkan rata-rata kandungan Anti-Faktor Xa dalam larutan akhir dari *Larutan uji* dari garis regresi. Hitung persentase aktivitas relatif Anti-Faktor Xa terhadap potensi heparin dengan rumus:

$$\left(\frac{5000U_x}{P^*C} \right)$$

U_x adalah rata-rata kandungan Anti-Faktor Xa dalam unit FI per ml *Larutan uji* dari pengujian akhir; P^* adalah potensi heparin natrium dalam unit Heparin FI per mg yang ditetapkan seperti pada *Penetapan potensi*; C adalah kadar heparin natrium dalam mg per ml

Larutan uji. Jumlah aktivitas Anti-Faktor Xa adalah tidak kurang dari 80,0% tidak lebih dari 120,0% dari potensi Heparin dalam unit Heparin FI per mg seperti yang diperoleh pada *Penetapan potensi*.

Penetapan potensi

Larutan baku Jika perlu tetapkan dengan uji pendahuluan untuk mendapatkan jumlah terkecil unit Heparin FI dari Heparin Natrium BPF1 yang jika ditambahkan dalam 0,8 ml larutan natrium klorida P 0,9% dapat mempertahankan keadaan cair 1 ml plasma selama 1 jam setelah penambahan 0,2 ml larutan kalsium klorida P (1 dalam 100). Jumlah ini umumnya antara 1 dan 3 unit Heparin FI yang diperoleh dari uji pendahuluan. Pada hari penetapan buah *Larutan baku* sehingga dalam tiap 0,8 ml larutan natrium klorida P 0,9% mengandung sejumlah Heparin Natrium BPF1 seperti telah ditetapkan di atas.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg dan larutkan dalam natrium klorida P 0,9% hingga kadar 1 mg per ml dan encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga perkiraan kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Penyiapan plasma Kumpulkan darah domba secara langsung ke dalam wadah yang mengandung 1 bagian volume larutan natrium sitrat P 8% untuk tiap bagian volume darah. Campur segera dengan cara digoyang perlahan-lahan dan membalikkan wadah. Masukkan 1 ml plasma ke dalam tabung reaksi bersih, tambahkan 0,2 ml larutan kalsium klorida P (1 dalam 100); plasma dapat digunakan untuk penetapan potensi, jika terbentuk jendolan kompak dalam waktu 5 menit. Untuk penggunaan selanjutnya, plasma disimpan dalam wadah tidak lebih dari 100 ml dan simpan dalam keadaan beku, hindari pencairan sebagian sebelum digunakan. Untuk penggunaan *Penetapan potensi* cairkan plasma beku dalam tangas air pada suhu tidak lebih dari 37°. Hilangkan bahan partikulat dengan menyaring cairan plasma melalui saringan kasar.

Prosedur Ke dalam tabung reaksi bersih 100 mm x 3 mm, tambahkan sejumlah volume *Larutan baku* secara bertahap deret ukur dan volume yang terbesar tidak lebih dari 0,8 ml dan perbedaan volume antara tabung berurutan tidak lebih dari 5%. Ke dalam masing-masing tabung tambahkan larutan natrium klorida P 0,9% hingga volume 0,8 ml. Tambahkan ke dalam masing-masing tabung 1,0 ml plasma, 0,2 ml larutan kalsium klorida P (1 dalam 100). Catat waktu, segera tutup dan campur dengan cara membalikkan tabung tiga kali sehingga membasahi bagian dalam tabung. Buat satu seri *Larutan uji* dengan cara yang sama. Proses penyiapan dan pencampuran *Larutan uji* dan *Larutan baku* selesai dalam waktu 20 menit setelah penambahan plasma. Tepat 1 jam setelah penambahan kalsium klorida, tentukan tingkat jendal masing-masing tabung dengan tiga tingkatan (0,25; 0,50; 0,75) antara 0 (tidak jendal) dan 1 (jendal sempurna). Jika dalam seri tidak terdapat 2 tabung yang mempunyai tingkat jendal lebih dari 0,5

dan dua tabung kurang dari 0,5 ulangi Penetapan potensi dengan menggunakan *Larutan baku* dan *Larutan uji* yang dimodifikasi.

Perhitungan Ubah volume *Larutan baku* menjadi logaritma dari 5 atau 6 tabung berurutan yang mengapit tabung yang mempunyai tingkat jendal 0,5, yang meliputi tidak kurang dari 2 tabung dengan tingkat jendal lebih besar dan 2 tabung dengan tingkat jendal lebih kecil dari 0,5. Beri nomor dan urutkan tabung secara seri dan tabulasikan tiap tingkat jendal yang diperoleh dari setiap tabung. Dari log volume, x , dan secara terpisah dari tingkat jendalnya, y , hitung pasangan rata-rata x , dan y , dari tabung 1,2 dan 3; tabung 2,3 dan 4 dan tabung 3,4 dan 5, serta untuk seri yang terdiri dari 6 tabung, tabung 4,5 dan 6. Jika satu dari pasangan rata-rata, tingkat jendal rata-rata, y_i adalah 0,50; maka x_i adalah log volume tengah dari *Larutan baku*, x_s . Jika tidak, interpolasi x_s dari pasangan nilai y_i , x_i dan y_{i+1} , x_{i+1} , di bawah dan di atas 0,5 seperti:

$$X_s = X_i + \frac{(Y_i - 0,5)(X_{i+1} - X_i)}{y_i - y_{i+1}}$$

Dari pasangan data pada tabung dari *Larutan uji*, hitung dengan cara sama nilai tengah log volume x_u .

Log potensi *larutan uji* adalah:

$$M = X_s - X_u + \log R$$

$R = v_s/v_u$ adalah perbandingan antara unit Heparin FI (v_s) per ml *Larutan baku terhadap* mg (v_u) Heparin Natrium per ml *Larutan uji*.

Ulangi penetapan potensi secara terpisah dan rata-rata dua atau lebih nilai M untuk memperoleh M . Jika penetapan M kedua berbeda lebih dari 0,05 dari penetapan pertama, lanjutkan penetapan potensi hingga log interval keyakinan yang dihitung seperti tertera pada *Interval keyakinan untuk penetapan individual dalam Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81> tidak lebih dari 0,20. Potensi Heparin Natrium dalam unit *Heparin FI* per mg adalah $P = \text{antilog } M$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan di bawah suhu 40°, sebaiknya pada suhu antara 15° dan 30°, kecuali jika dinyatakan lain oleh pabrik pembuat.

INJEKSI HEPARIN NATRIUM Heparin Sodium Injection

Injeksi Heparin Natrium adalah larutan steril Heparin Natrium dalam Air untuk injeksi. Potensi tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% unit Heparin FI per ml dari jumlah yang tertera pada etiket. [Catatan Unit *Heparin FI* adalah unit internasional dari *Heparin*.]

Baku pembanding *Heparin Natrium BPFI*; simpan di tempat sejuk dan tidak boleh dibekukan. *Endotoksin BPFI* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit *Endotoksin FI* per unit Heparin FI.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi volume kecil.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Heparin Natrium*, menggunakan injeksi sebagai pengganti heparin natrium.

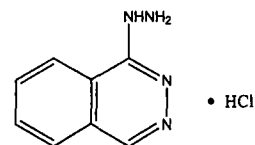
Perhitungan Lakukan seperti dalam *Perhitungan* yang tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Heparin Natrium*, dengan v_u dalam persamaan R adalah volume, dalam ml dari injeksi yang digunakan untuk membuat 1 ml *Larutan uji*. Potensi dalam unit Heparin FI per ml adalah:

$$P^* = \text{anti log } \overline{M}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I. Simpan pada suhu dibawah 40°, sebaiknya pada suhu ruang.

Penandaan Pada etiket tertera volume dari total kandungan dan potensi yang disebutkan sebagai unit Heparin FI per ml, kecuali pada wadah dosis tunggal ditambahkan volume dan total jumlah unit Heparin FI. Jika pada etiket mencantumkan jumlah total, etiket juga menyebutkan harus digunakan semua atau jika tidak habis, sisa harus dibuang. Etiket mencantumkan heparin berasal dari jaringan dan spesies hewan yang digunakan dan turunannya.

HIDRALAZIN HIDROKLORIDA Hydralazine Hydrochloride



1-Hidrazinofthalazin monohidroklorida [304-20-1]

$C_8H_8N_4 \cdot HCl$

BM 196,64

Hidralazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_8N_4.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 275° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam air; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Hidralazin Hidroklorida BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 110° selama 15 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di tempat kering.

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 *Hidralazin Hidroklorida BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Hidralazin Hidroklorida BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada gelombang serapan maksimum lebih kurang 260 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutan (1 dalam 4000) menunjukkan reaksi klorida cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,2; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 110° selama 15 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Zat tak larut dalam air Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 2,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 100 ml air, kocok dengan pengocok mekanik selama lebih kurang 30 menit, saring melalui penyaring kaca masir yang telah ditara, cuci sisa tak larut yang tertinggal dalam penyaring tiga kali, tiap kali dengan 10 ml air, keringkan pada suhu 105° selama 3 jam, dinginkan dan timbang.

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Batas hidrazin Tidak lebih dari 0,001%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan benzaldehid Masukkan 1,0 ml *benzaldehid P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (9:1) sampai tanda.

Larutan asetonitril Masukkan 300 ml air ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Dapar fosfat Larutkan 5,82 g *natrium fosfat dibasa P* dan 3,81 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga $7,0 \pm 0,1$ dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat 1 N*.

Fase gerak Masukkan 300 mg *dinatrium edetat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dalam 300 ml air dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 65 mg *Hidralazin Hidroklorida BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, kadar lebih kurang 0,65 mg per ml. Encerkan larutan ini secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,325 µg per ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam tabung reaksi 10 ml. Tambahkan 4,0 ml *Larutan benzaldehid*, kocok secara mekanik selama 20 menit. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 5-ml, encerkan dengan *Larutan asetonitril* sampai tanda.

Larutan uji [Catatan Kondisi kolom ekstraksi spesifik untuk prosedur ini. Cuci kolom dua kali tiap kali dengan 2,0 ml *heksan P*, dan keringkan dengan bantuan pompa vakum selama 2 menit. Setelah pengeringan, segera cuci kolom dua kali tiap kali dengan 2,0 ml *metanol P*, kemudian dua kali tiap kali dengan 2,0 ml air, selanjutnya dua kali tiap kali dengan 2,0 ml *Dapar fosfat pH 7,0*]. Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam tabung reaksi 10 ml, dan larutkan dengan 1,0 ml air. Tambahkan 4,0 ml *Larutan benzaldehid*, dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam kolom ekstraksi fase padat yang dibuat segar mengandung penukar kation kuat asam benzen sulfonat, dengan perbandingan massa sorben terhadap volume kolom 500 mg per 3 ml atau setara, dan eluasi ke dalam labu tentukur 5-ml. Cuci kolom dua kali, tiap kali dengan 1,5 ml *Larutan asetonitril*, kumpulkan eluat, encerkan dengan *Larutan asetonitril* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 310 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif turunan hidralazin dan turunan hidrazin berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,5; 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 hidrazin dalam zat, dengan rumus:

$$\left(\frac{32,05}{104,97}\right)\left(\frac{0,1C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

32,05 dan 104,97 adalah bobot molekul hidrazin dan hidrazin dihidroklorida; C adalah kadar hidrazin dihidroklorida dalam µg per ml Larutan baku; W adalah bobot hidralazin hidroklorida dalam mg Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak hidrazin dari Larutan uji dan Larutan baku.

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi*<931>.

Fase gerak dan Larutan resolusi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan lebih kurang 30 ml asam asetat 0,1 N, sonikasi hingga larut. Dinginkan dan encerkan dengan asam asetat 0,1 N sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L10 dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ftalazin dan hidralazin hidroklorida berturut-turut adalah lebih kurang 0,65 dan 1,0; dan resolusi, R, antara puncak ftalazin dan puncak hidralazin tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing puncak, selain puncak hidralazin, dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_t}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_t adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,44 g natrium dodesil sulfat P dan 0,75 g tetrabutylamonium bromida P dalam 770 ml air, dan tambahkan 230 ml asetonitril P. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam sulfat 0,1 N, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Hidralazin Hidroklorida BPHI, larutkan dalam asam asetat 0,1 N hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan asam asetat 0,1 N sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang sejumlah Hidralazin Hidroklorida BPHI dan ftalazin, larutkan dalam asam asetat 0,1 N hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,25 mg per ml dan 0,05 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan asam asetat 0,1 N sampai tanda, kadar hidralazin hidroklorida dan ftalazin berturut-turut lebih kurang 25 dan 5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Larutkan dan encerkan dengan asam asetat 0,1 N sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan asam asetat 0,1 N sampai tanda dan saring, buang 10 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L10 dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ftalazin dan hidralazin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,65 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak ftalazin dan puncak hidralazin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, hidralazin hidroklorida, C₈H₈N₄.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2,5C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar Hidralazin Hidroklorida BPHI 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. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

LARUTAN TOPIKAL HIDROGEN PEROKSIDA Hydrogene Peroxide Solution Topical

Hidrogen peroksida [7722-84-1]
H₂O₂

BM 34,01

Larutan Topikal Hidrogen Peroksida mengandung tidak kurang dari 2,5 g dan tidak lebih dari 3,5 g H_2O_2 per 100 ml; dan mengandung tidak lebih dari 0,05% pengawet yang sesuai.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, atau berbau seperti ozon. Bereaksi asam terhadap lakmus, berasa asam dan berbuih di dalam mulut. Cepat terurai jika bercampur dengan oksidator atau reduktor. Segera terurai pada pemanasan cepat. Terurai oleh cahaya. Bobot jenis 1,01.

Identifikasi Kocok 1 ml dengan 10 ml air yang mengandung 1 tetes *asam sulfat 2 N* dan tambahkan 2 ml *eter P*, kemudian tambahkan setetes *kaliium bikromat LP*: terjadi warna biru dalam lapisan air, bila dikocok dan didiamkan, warna biru akan masuk ke dalam lapisan eter.

Keasaman Ke dalam 25 ml larutan uji, tambahkan *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *natrium hidroklorida 0,10 N* hingga netral: diperlukan tidak lebih dari 2,5 ml.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,15%; lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan 20 ml larutan uji yang telah dikocok, di atas tangas uap hingga kering, dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam.

Residu tidak menguap Tidak lebih dari 30 mg per 20 ml larutan. Kocok larutan, pipet 20 ml ke dalam cawan penguap yang telah diketahui bobotnya, uapkan di atas tangas uap, dan keringkan residu pada 105° selama 1 jam.

Barium Ke dalam 10 ml larutan uji tambahkan 2 tetes *asam sulfat 2 N*: tidak terbentuk kekeruhan atau endapan dalam 10 menit.

Logam berat <371>Metode I Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Encerkan 4 ml larutan uji yang dikocok dengan 20 ml air, tambahkan 2 ml *amonium hidrosida 6 N*, dididihkan perlahan hingga volume lebih kurang 5 ml. Encerkan dengan air hingga 25 ml.

Batas pengawet Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan sebagai berikut: Ekstraksi 100 ml larutan yang telah dikocok baik di dalam corong pisah tiga kali, berturut-turut dengan 50 ml, 25 ml, dan 25 ml campuran *klorofrom P-eter P* (3:2). Uapkan kumpulan ekstrak dalam cawan kaca yang telah ditara pada suhu ruang hingga kering, dan keringkan di atas *silika gel P* selama 2 jam.

Penetapan kadar Pipet 2 ml ke dalam labu yang sesuai berisi 20 ml air. Tambahkan 20 ml *asam sulfat 2 N*, titrasi dengan *kaliium permanganat 0,1 N LV*.

Tiap ml kaliium permanganat 0,1 N setara dengan 1,701 mg H_2O_2

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam ruang dengan suhu terkendali.

HIDROGEN PEROKSIDA PEKAT Hydrogene Peroxide Concentrate

Hidrogen peroksida [7722-84-1]
 H_2O_2

BM 34,01

Hidrogen Peroksida Peekat mengandung tidak kurang dari 29,0% dan tidak lebih dari 32,0% H_2O_2 . Mengandung tidak lebih dari 0,05% pengawet yang sesuai. [*Perhatian Hidrogen peroksida adalah oksidan kuat.*]

Pemerian Cairan jernih tidak berwarna; bereaksi asam terhadap lakmus. Terurai secara perlahan dan dipengaruhi cahaya.

Keasaman Encerkan 25 g zat dengan air hingga 250 ml. Pipet 25 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidrosida 0,10 N LV* hingga netral: diperlukan tidak lebih dari 2,5 ml.

Klorida <361> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,5 g dalam air hingga 25 ml dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*.

Syarat lain Memenuhi syarat Uji *Identifikasi* dan uji untuk *Residu tidak menguap*, *Logam berat*, dan *Batas pengawet* (gunakan 90 ml zat) seperti tertera pada *Larutan Topikal Hidrogen Peroksida*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 ml dalam labu tentukur 100-ml yang telah ditara, encerkan dengan air sampai tanda. Pada 20,0 ml larutan ini tambahkan 20 ml *asam sulfat 2 N*, titrasi dengan *kaliium permanganat 0,1 N LV*.

Tiap ml kaliium permanganat 0,1 N setara dengan 1,701 mg H_2O_2

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah berisi tidak penuh dilengkapi dengan lubang udara kecil dan simpan di tempat sejuk.

Penandaan Pada etiket dicantumkan nama dan jumlah bahan pengawet yang ditambahkan. Cantumkan "Tidak diperkenankan untuk penggunaan langsung kepada manusia atau hewan".

HIDROKUINON Hydroquinone

Hidrokuinon [123-31-9]
C₆H₆O₂

BM 110,11

Hidrokuinon mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak dari 100,5% C₆H₆O₂, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Berbentuk jarum halus, putih; mudah menjadi gelap jika terpapar dan udara.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter.

Baku pembanding *Hidrokuinon BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan penetapan kadar air dengan cara titrimetri, sebelum digunakan untuk analisis kuantitatif.

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 *Hidrokuinon BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *metanol P* hingga mencapai kadar 0,1%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokuinon BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga mencapai kadar 0,1%.

Fase gerak Campuran *metanol P-kloroform P* (50:50).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang sebelumnya telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat panjang lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan panaskan di atas lempeng pemanas atau diamkan di bawah lampu hingga timbul bercak: harga *R_f* bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

C. Spektrum serapan larutan (1 dalam 40.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 293±2 nm.

Jarak lebur <1021> Antara 172° dan 174°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg, larutkan dalam campuran 100 ml air dan 10 ml *asam sulfat 0,1 N*, tambahkan 3 tetes *difenilamina LP*

dan titrasi dengan *serium (IV) sulfat 0,1 N LV* hingga warna merah lembayung. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *serium(IV) sulfat 0,1 N*
setara dengan 5,506 mg C₆H₆O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

KRIM HIDROKUINON Hydroquinone Cream

Krim Hidrokuinon mengandung Hidrokuinon tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 106,0%, C₆H₆O₂ dari yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidrokuinon BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan penetapan kadar air dengan cara titrimetri sebelum digunakan untuk pengujian kuantitatif.

Identifikasi Larutkan sejumlah krim setara dengan 50 mg hidrokuinon dalam campuran volume sama *metanol P* dan *kloroform P* hingga 50 ml. 5 µl bagian larutan tersebut memberikan respons pada *uji identifikasi B* pada hidrokuinon.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokuinon BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim hidrokuinon setara dengan lebih kurang 20 mg hidrokuinon 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.

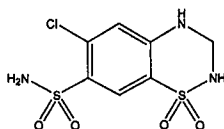
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 293 nm. Hitung jumlah dalam mg hidrokuinon, C₆H₆O₂, tiap g krim dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidrokuinon BPFI* 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 cahaya.

HIDROKLOROTIAZID Hydrochlorothiazide



6-Kloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiazina-7-sulfonamida 1,1-dioksida [58-93-5]

C₇H₈ClN₃O₄S₂

BM 297,74

Hidroklorotiazid mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₇H₈ClN₃O₄S₂ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam natrium hidroksida, dalam n-butilamina dan dalam dimetilformamida; agak sukar larut dalam metanol; sukar larut dalam air; tidak larut dalam eter, dalam kloroform dan dalam asam mineral encer.

Baku pembanding *Hidroklorotiazid BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. *4-Amino-6-kloro-1,3 benzendisulfonamid BPFi*, lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Klorotiazid BPFi*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada tempat dingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menggunakan campuran hidroklorotiazid-kalium bromida yang telah dipanaskan pada suhu 105° selama 2 jam, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidroklorotiazid BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam metanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidroklorotiazid BPFi*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan dengan mengocok 500 mg zat 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.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A benzotiazin tidak lebih dari 1,0%; cemaran lain tidak lebih dari 0,5%; jumlah semua cemaran (selain senyawa sejenis A benzotiazin) tidak lebih dari 0,9%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan uji dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan batas kuantitasi Timbang saksama sejumlah *Hidroklorotiazid BPFi*, 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 tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak senyawa sejenis A benzotiazin dan klorotiazid tidak kurang dari 2,0 dan resolusi, *R*, antara puncak klorotiazid dan hidroklorotiazid tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak senyawa sejenis A benzotiazin, klorotiazid dan hidroklorotiazid tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang yang ditetapkan dari puncak senyawa sejenis A benzotiazin dan klorotiazid tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi dengan tiga kali penyuntikan terhadap *Larutan batas kuantitasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: simpangan baku relatif* tidak lebih dari 25%. [*Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A benzotiazin, klorotiazid, hidroklorotiazid, 5-kloro hidroklorotiazid dan dimer hidroklorotiazid [6-kloro-N-[6-kloro-7-sulfamoil-2,3-dihidro-4H-1,2,4-benzotiazin-4-il 1,1-dioksida)metil]3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiazin-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:

$$100 C \left(\frac{r_{ic}}{r_{sc}} \right)$$

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 benzotiazin, klorotiazid dan semua puncak lain berturut-turut adalah 0,54; 0,63 dan 1,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan natrium fosfat Timbang saksama 2,76 g *natrium fosfat monobasa*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer 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 tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Hidroklorotiazid BPFi*, *Klorotiazid BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Benzotiazidin BPFi*, larutkan dengan *Pengencer*, jika perlu lakukan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,32; 3,2 dan 3,2 µg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidroklorotiazid BPFi*, 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. Diamkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 5 cm x 4,6 mm 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis *A benzotiazidin*, *klortiazid* dan *hidroklortiazid* berturut-turut lebih kurang 0,5; 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis *A benzotiazidin* dan puncak *klortiazid* tidak kurang dari 2,0; resolusi, *R*, antara puncak *klortiazid* dan puncak *hidroklortiazid* tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak *Senyawa sejenis A benzotiazidin*, *klortiazid* dan *hidroklortiazid* tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 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 *hidroklortiazid*, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidroklorotiazid 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.

TABLET HIDROKLOROTIAZID Hydrochlorothiazide Tablet

Tablet *Hidroklorotiazid* mengandung *Hidroklorotiazid*, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidroklorotiazid BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. *4-Amino-6-kloro-1,3-benzendisulfonamida BPFi*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg *hidroklorotiazid* ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan lebih kurang 20 ml larutan *natrium hidroksida P (1 dalam 125)*, kocok kuat-kuat selama 15 menit. Encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda, campur dan saring, buang beberapa ml filtrat pertama. Masukkan 5 ml filtrat ke dalam corong pisah 125 ml dan tambahkan 5 ml larutan *asam klorida P (1 dalam 10)*. Ekstraksi dengan 50 ml *eter P*, saring ekstrak eter melalui kertas saring lipat kecil yang kering

dan uapkan hingga kering. Tambahkan 5 ml etanol P dan uapkan kembali hingga kering; spektrum serapan inframerah residu yang telah didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Hidroklorotiazid BPFi yang sebelumnya telah dilarutkan dalam etanol P, kemudian diuapkan hingga kering.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti diperoleh pada Penetapan kadar.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₇H₈ClN₃O₄S₂ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan Media disolusi dan serapan larutan baku Hidroklorotiazid BPFi dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q) C₇H₈ClN₃O₄S₂ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 BPFi, 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 BPFi 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.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran natrium fosfat monobasa P 0,1 M-asetonitril P (9:1), atur pH hingga 3,0±0,1 dengan penambahan asam fosfat P, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti 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 BPFi 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 Hidroklorotiazid BPFi, 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 hidroklorotiazid, 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif klorotiazid dan hidroklorotiazid berturut-turut adalah 0,8 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak klorotiazid dan puncak hidroklorotiazid tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

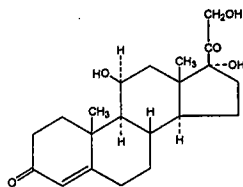
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg hidroklorotiazid, C₇H₈ClN₃O₄S₂, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Hidroklorotiazid 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.

HIDROKORTISON Hydrocortisone



(11β)-11,17,21-trihidroksipregna-4-ena-3,20-dion

[50-23-7]

C₂₁H₃₀O₅

BM 362,46

Hidrokortison mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₁H₃₀O₅, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 215° disertai penguraian.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam eter; agak sukar larut dalam aseton dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Hidrokortison BPHI*; 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 *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidrokorotison BPHI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidrokorotison BPHI*. Serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm: berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Rotasi jenis <1081> Antara +150° dan +156°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Dari 100 mg zat: dapat diabaikan.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P-tetrahidrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P-air* (890:56:28:24:0,4), sonikasi. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *butil klorida P-tetrahidrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P* (81,5:10:8:0,5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPHI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml. Sonikasi lebih kurang 5 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sonikasi lebih kurang 5 menit.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku*, *Pengencer* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Hidrokortison BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot hidrokortison dalam mg; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak utama dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P-metanol P* (50:25:25), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *metanol P-air* (1:1).

Larutan baku internal Buat larutan *propil paraben P* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPHI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1mg per ml.

Larutan baku Pipet 2 ml *Larutan baku persediaan* dan 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan dan 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk propilparaben dan hidrokortison berturut-turut lebih kurang 1,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara hidrokortison dan propilparaben tidak kurang dari 9,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg hidrokortison, C₂₁H₃₀O₅, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1250 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidrokortison BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak hidrokortison terhadap propilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu 25°, masih dibolehkan antara 15° dan 30°.

SALEP HIDROKORTISON Hydrocortisone Ointment

Salep Hidrokortison adalah Hidrokortison dalam basis salep yang sesuai, mengandung Hidrokortison, C₂₁H₃₀O₅, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidrokortison BPHI*; 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 tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

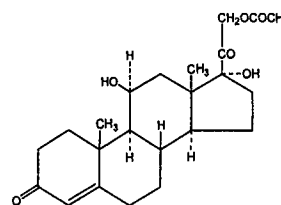
Batas mikroba <51> Memenuhi syarat, tidak terdapat *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti 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.

HIDROKORTISON ASETAT Hydrocortisone Acetate



Kortisol 21-asetat [50-03-3]
C₂₃H₃₂O₆

BM 404,50

Hidrokortison Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₃H₃₂O₆ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 200° disertai penguraian.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Hidrokortison Asetat BPHI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison Asetat BPHI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison Asetat BPHI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Rotasi jenis <1081> Antara +158° dan +165°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 5 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Buat campuran air-asetonitril *P* (80:20). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P*-air (70:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 µg 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (Menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah respons puncak *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P-butil klorida P* jenuh air-*tetrahidrofuran P*-*metanol P*-*asam asetat glasial P* (475:475:70:35:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak *hidrokortison asetat* tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *hidrokortison asetat*, $C_{23}H_{32}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KRIM HIDROKORTISON ASETAT Hydrocortisone Acetate Cream

Krim Hidrokortison Asetat adalah hidrokortison asetat dalam dasar krim yang sesuai. Mengandung hidrokortison asetat, $C_{23}H_{32}O_6$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidrokortison Asetat BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran etil asetat *P*-toluen *P*-aseton *P* (140:40:13).

Larutan baku Timbang sejumlah *Hidrokortison Asetat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 250 µg per ml.

Larutan uji Pada 1 g krim tambahkan 40,0 ml campuran *asetonitril P* 35% dalam *metanol P*, kocok hingga larut. Pada 20,0 ml larutan tambahkan 10,0 ml *isooktan P* dan campur. Biarkan memisah, buang lapisan atas dan gunakan lapisan bawah.

Prosedur Totolkan masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang telah dipanaskan pada suhu 105° selama 10 menit dan dinginkan. Masukkan lempeng kromatografi dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* yang dijenuhkan dengan uap amoniak menggunakan kertas pelapis. Harga R_f bercak *Larutan uji* sesuai dengan bercak *Larutan baku*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Sistem kromatografi* dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Hidrokortison Asetat*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 25 mg hidrokortison asetat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 100,0 ml *tetrahidrofurana P* dan kocok hingga larut. Pindahkan 10,0 ml larutan ke dalam wadah yang lain, tambahkan 15,0 ml *Fase gerak* dan campur.

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 hidrokortison asetat, $C_{23}H_{32}O_6$, dalam bagian krim yang digunakan dengan rumus:

$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidrokortison Asetat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak hidrokortison asetat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

HIDROKORTISON BUTIRAT Hydrocortisone Butyrate

11β,17,21-Trihidroksi-pregna-4-ena-3,20-dion 17-butirat [13609-67-1]

$C_{25}H_{36}O_6$

BM 432,56

Hidrokortison Butirat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{25}H_{36}O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam eter; larut dalam metanol, dalam etanol dan dalam aseton; mudah larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Hidrokortison Butirat BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 78° 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 *Hidrokortison Butirat BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison Butirat BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +47° dan +54°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan dalam *kloroform P* dengan kadar 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 78° selama 3 jam.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

Larutan A Buat larutan 1 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 5,5 dengan penambahan larutan kalium hidroksida P 45%. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B Gunakan asetonitril P, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pelarut Buat campuran asetonitril P dan *Larutan A* (80:20).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison Butirat BPF1*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Kromatograf di program sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|-------------------|
| 0 | 80 | 20 | Setimbang |
| 0 - 12,5 | 80 → 35 | 20 → 65 | Gradien Linier |
| 12,5 - 15,5 | 35 | 65 | Isokratik |
| 15,5 - 20,5 | 35 → 80 | 65 → 20 | Gradien Linier |
| 20,5 - 22,5 | 80 | 20 | Setimbang kembali |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara hidrokortison butirat dan cemaran tidak kurang dari 1,0 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Abaikan puncak yang persentasenya 0,05% atau kurang. Hitung masing-masing persentase cemaran dalam hidrokortison butirat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Hidrokortison Butirat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah luas puncak masing-masing

cemaran dalam *Larutan uji* dan r_s adalah luas puncak utama *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P-asam asetat glasial P (124:76:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P (1000:1).

Pengencer Buat campuran metanol P-air-asam asetat glasial P (500:500:1), saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison Butirat BPF1*, larutkan dalam *Pelarut*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah propil 4-hidroksibenzoat dan *Hidrokortison Butirat BPF1* dalam *Pelarut*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per ml. Pipet 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 10 cm x 3,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk propil 4-hidroksibenzoat dan hidrokortison butirat berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara propil 4-hidroksibenzoat dan hidrokortison butirat tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

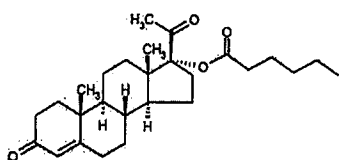
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg hidrokortison butirat, $C_{25}H_{36}O_6$, dengan rumus:

$$2500 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Hidroksiprogesteron Butirat 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.

HIDROKSIPROGESTERON KAPROAT Hydroxyprogesterone Caproate



17-Hidroksipregna-4-ena, 3,20-dion heksanoat [630-56-8]
 $C_{27}H_{40}O_4$ BM 428,61

Hidroksiprogesteron Kaproat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{40}O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih krem; tidak berbau atau agak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam eter; sukar larut dalam benzen.

Baku pembanding *Hidroksiprogesteron Kaproat BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidroksiprogesteron Kaproat BPF1*.

Jarak lebur <1021> Antara 120° dan 124° .

Rotasi jenis <1081> Antara $+58^\circ$ dan $+64^\circ$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *kloroform P* yang mengandung 100 mg per 10 ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1%.

n-Asam kaproat bebas Tidak lebih dari 0,58%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 200 mg zat dalam 25 ml *etanol P* yang telah dinetralkan dengan penambahan 2 atau 3 tetes *fenolfitalein LP* hingga warna merah muda lemah. Segera titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*; diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *kloroform P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *kloroform P*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P* dan *etil asetat P* (3:1).

Penampak bercak Gunakan teknik *penampak bercak nomor 5* dan amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidroksiprogesteron Kaproat BPF1*, larutkan dalam *etanol P*, encerkan secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 10 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Pipet 2,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *etanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm. Gunakan *etanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg hidroksiprogesteron kaproat, $C_{27}H_{40}O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$5C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Hidroksiprogesteron Kaproat 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 baik, tidak tembus cahaya.

INJEKSI HIDROKSIPROGESTERON KAPROAT Hydroxyprogesterone Caproate Injection

Injeksi Hidroksiprogesteron Kaproat adalah larutan steril Hidroksiprogesteron Kaproat dalam minyak nabati yang sesuai. Mengandung Hidroksiprogesteron Kaproat, $C_{27}H_{40}O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidroksiprogesteron Kaproat BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Ukur sejumlah volume injeksi setara dengan 125 mg hidroksiprogesteron kaproat, masukkan ke dalam corong pisah 60 ml berisi 10 ml *heksan P*, 8 ml *metanol P* dan 2 ml air, kocok selama 2 menit dan biarkan memisah. Pada 3 ml lapisan bawah tambahkan *asam sulfat P* tetes demi tetes hingga berwarna, tambahkan 3 ml *metanol P*; terjadi warna ungu. Bila larutan diamati di bawah sinar ultraviolet 366 nm menunjukkan fluoresensi kuning pucat.

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform P-etil asetat P (3:1).

Larutan baku Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI 400 µg per ml dalam kloroform P

Larutan uji yang diperoleh pada *Penetapan kadar* di atas tangas air hingga kering, larutkan residu dalam 0,5 ml kloroform P;

Penampak bercak Campuran asam sulfat P-etanol P (1:3)

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel P. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu 105° selama 5 menit; harga *R_f* bercak utama yang berwarna hijau kekuningan dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,2%.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Pereaksi isoniazid Larutkan 375 mg isoniazid P dan 0,47 ml asam klorida P dalam 500 ml metanol P.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI, larutkan dalam metanol P dan encerkan bertahap dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 250 mg hidroksiprogesteron kaproat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan metanol P sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan metanol P sampai tanda.

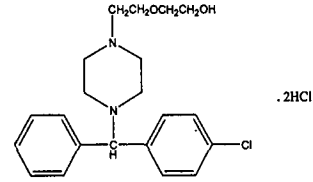
Prosedur Pipet 5 ml *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 50 ml. Pipet 5 ml *Larutan baku* ke dalam labu serupa yang lain. Tambahkan 10 ml *Pereaksi isoniazid* pada masing-masing labu, campur dan letakkan dalam tangas air pada suhu 30° selama lebih kurang 45 menit. Ukur serapan kedua larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm. Gunakan campuran 5 ml metanol P dan 10 ml *Pereaksi isoniazid* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg hidroksiprogesteron kaproat, C₂₃H₄₀O₄, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe III.

HIDROKSIZIN HIDROKLORIDA
Hydroxizine Hydrochloride



(±)2-[2-[4-(p-Kloro-α-fenil benzil)-1-piperazinil]etoksi] etanol dihidroklorida [2192-20-3]
C₂₁H₂₇ClN₂O₂.2HCl BM 447,83

Hidroksizin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₁H₂₇ClN₂O₂.2HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 200° disertai penguraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam kloroform; sukar larut dalam aseton; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding Hidroksizin Hidroklorida BPFI; [*Perhatian Bahan yang kering bersifat higroskopik.*] Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 75° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A* Hidroksizin BPFI (p-Klorobenzhidriipiperazin); 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 Hidroksizin Hidroklorida BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam etanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Hidroksizin Hidroklorida BPFI; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 230 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada 10 ml larutan (1 dalam 400) tambahkan 2 tetes asam nitrat P dan 1 ml perak nitrat LP: terbentuk endapan putih seperti dadih yang tidak larut dalam asam nitrat 2 N, tetapi larut dalam amonium hidroksida 6 N (menunjukkan adanya klorida).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 75° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bjp.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan resolusi, Larutan baku, Larutan uji persediaan dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,8 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama lebih kurang 1,8 kali waktu retensi puncak hidroksizin dan ukur masing-masing respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Hidroksizin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak hidroksizin dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam sulfat* 0,12 N (90:10) saring dan awaudarkan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidroksizin Hidroklorida BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Hidroksizin Hidroklorida BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Hidroksizin BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 3,6 µg per ml.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak senyawa sejenis *A hidroksizin* dan puncak hidroksizin tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Untuk identifikasi, waktu retensi relatif senyawa sejenis *A hidroksizin* dan hidroksizin berturut-turut adalah 0,9 dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama lebih kurang 1,8 kali waktu retensi puncak hidroksizin dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase hidroksizin hidroklorida, $C_{21}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2HCl$, dalam zat dengan rumus:

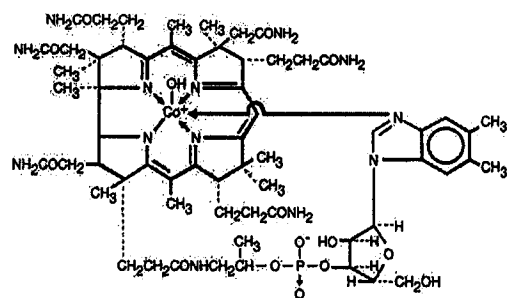
$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Hidroksizin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak hidroksizin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

HIDROKSOKOBALAMIN

Hydroxocobalamin



Ester Kobinamida dihidroksida dihidrogen fosfat (ester), mono(garam), 3'-ester dengan 5,6-dimetil-1-α-D Ribofuranosilbenzimidazol [13422-51-0]



BM 1346,37

Hidroksokobalamin mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$, dihitungkan terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; merah atau merah tua; tidak berbau atau sedikit berbau aseton. Bentuk anhidrat sangat higroskopis.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, dalam etanol dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam aseton, dalam eter, dalam kloroform dan dalam benzen.

Baku pembanding Sianokobalamin BPFI; lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan visibel larutan yang dibuat dengan cara seperti tertera pada *Senyawa kobalamin yang tergantung pH* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 426±2 nm, 516±2 nm dan 550±2 nm.

B. Pijarkan campuran lebih kurang 1 mg zat uji dengan lebih kurang 50 mg kalium piro-sulfat P dalam krus porselen. Dinginkan dan hancurkan massa dengan batang pengaduk kaca, tambahkan 3 ml air dan didihkan hingga larut. Tambahkan 1 tetes fenolftalein LP dan natrium hidroksida 2 N tetes demi tetes hingga terjadi warna merah muda. Tambahkan 500 mg natrium asetat P, 0,5 ml asam asetat 1 N dan 0,5 ml larutan garam nitroso R P (1 dalam 100): segera terjadi warna merah atau merah-jingga. Tambahkan 0,5 ml asam klorida P, dan didihkan selama 1 menit: warna merah atau merah-jingga tidak berubah.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (2 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Antara 14,0% dan 18,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 2 jam.

Senyawa kobalamin yang tergantung pH Antara 95,0% dan 102%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Dapar pH 4,0 Larutkan 2,61 g natrium asetat P dan 20,5 g natrium klorida P dalam 5,25 asam asetat glasial P dan air secukupnya hingga diperoleh volume larutan 1500 ml.

Dapar pH 9,3 Larutkan 23,8 g natrium borat P dan 402 mg asam borat P dan encerkan dengan air secukupnya hingga 1500 ml.

Prosedur [Catatan Lakukan penetapan di bawah cahaya lemah.] Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan air bebas karbon dioksida P sampai tanda. Masukkan masing-masing 1,0 ml larutan ini ke dalam dua tabung reaksi bersumbat kaca. Pada salah satu tabung yang ditandai dengan B, tambahkan 3,0 ml *Dapar pH 4,0* dan campur. Pada tabung lain yang ditandai dengan U, tambahkan 3,0 ml *Dapar pH 9,3* dan campur. Ukur serapan larutan U pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 550 nm. Gunakan

larutan B sebagai blangko. Hitung persentase hidroksokobalamin dengan rumus:

$$\left(\frac{100000 A}{19,66 W} \right)$$

A adalah serapan larutan U; W adalah bobot zat uji dalam mg yang digunakan.

Sianokobalamin Tidak lebih dari 5,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pereaksi perunut sianokobalamin, Larutan kresol-karbon tetraklorida, Larutan butanol-benzalkonium klorida dan Kolom alumina-resin Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif* <571>.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 50 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga 50 ml bersumbat kaca, tambahkan 5,0 ml *Pereaksi perunut sianokobalamin* dan 15 ml *Larutan kresol-karbon tetraklorida*, tutup, kocok hati-hati, sentrifus, pipet lapisan air yang terdapat pada bagian atas, buang. Tambahkan 25 ml *asam sulfat 5 N* tutup, kocok hati-hati, sentrifus, dan buang lapisan air. Ulangi pencucian 6 - 8 kali, tiap kali dengan 25 ml *asam sulfat 5 N* hingga lapisan asam pencuci tidak berwarna dan buang cucian. Tambahkan *Larutan kresol-karbon tetraklorida* selama pencucian agar volume larutan yang diperoleh tidak kurang dari 10 ml. Cuci larutan ini dua kali, tiap kali dengan 10 ml larutan *natrium fosfat dibasa P* jenuh dan 1 kali dengan 10 ml air, buang lapisan air. Lanjutkan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif* <571>, mulai dari "Pada ekstrak yang telah dicuci, tambahkan 30 ml campuran *Larutan butanol-benzalkonium klorida* dan *karbon tetraklorida P* (2:1)". Hitung kadar sianokobalamin, dalam µg, dengan rumus:

$$R \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{A_U}{A_s} \right)$$

R adalah jumlah sianokobalamin dalam µg dalam *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah nilai rata-rata radioaktivitas yang telah dikoreksi, dinyatakan dalam cacahan per menit per ml, dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada 361 nm.

Penetapan kadar *Pereaksi perunut sianokobalamin, Larutan kresol-karbon tetraklorida, Larutan fosfat-sianida, Larutan butanol-benzalkonium klorida, dan Kolom alumina-resin* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif* <571>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml; larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 25,0 ml larutan ke dalam gelas piala, tambahkan 5,0 ml *Pereaksi perunut sianokobalamin* dan lanjutkan menurut *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif <571>*, mulai dari "Tambahkan 5 mg natrium nitrit P dan 2 mg kalium sianida P".

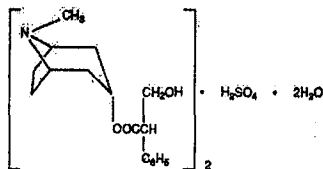
Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif <571>*. Hitung jumlah dalam µg, hidroskobalamin, $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$, dengan rumus:

$$\left(\frac{1346,37}{1355,38} \right) R \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

1346,37 dan 1355,38 berturut-turut adalah bobot molekul hidroskobalamin dan sianokobalamin; R adalah jumlah sianokobalamin dalam µg dalam *Larutan baku*; C_s dan C_u berturut-turut adalah harga rata-rata radioaktivitas yang telah dikoreksi, dinyatakan dalam cacahan per menit per ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada 361 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan di tempat sejuk.

HIOSIAMIN SULFAT Hyoscyamine Sulfate



1αH,5αH-tropan-3α-ol(-)-tropatester sulfat (2:1) dihidrat [6835-16-1]

$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

BM 712,85

Anhidrat [620-61-1]

BM 676,83

Hiosiamin Sulfat mengandungi tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, dihitungkan terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Bahan beracun, perlakukan dengan sangat hati-hati.]

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih; tidak berbau. Mencair di udara, dipengaruhi cahaya. pH larutan (1 dalam 100) lebih kurang 5,3.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembeding Hiosiamin Sulfat BPFI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Hiosiamin Sulfat BPFI*; 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 *Hiosiamin Sulfat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Kemurnian kromatografi*.

C. Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Rotasi jenis <1081> Antara -24° dan -29°; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan dalam air yang mengandungi 500 mg per 10 ml.

Air <1031> Metode I Antara 2,0% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 7 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air, atur pH hingga 3,3 dengan penambahan asam fosfat 0,05 M.

Larutan 1 Larutkan 3,5 g natrium dodesil sulfat P dalam 606 ml *Dapar*, tambahkan 320 ml asetonitril P.

Larutan 2 Gunakan asetonitril P.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan 1* dan *Larutan 2* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Hiosiamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per ml.

Enceran larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 0,24 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis A Hiosiamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 2,4 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan 1* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Larutan 1 sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan Larutan 1 sampai tanda. Larutan mengandung hiosiamin sulfat lebih kurang 0,24 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan 1 (%) | Larutan 2 (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0-2 | 95 | 5 | Isokratik |
| 2-20 | 95→70 | 5→30 | Gradien Linear |
| 20-20,1 | 70→95 | 30→5 | Gradien Linear |
| 20,1-25 | 95 | 5 | Kesetimbangan |

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak senyawa sejenis A hiosiamin dan puncak hiosiamin lebih besar dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Enceran larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar hiosiamin sulfat dalam µg per ml Enceran larutan baku; C_u adalah kadar hiosiamin sulfat dalam mg per ml Larutan uji; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; dan r_s adalah respons puncak hiosiamin sulfat dari Enceran larutan baku.

| Cemaran | Waktu Retensi Relatif | Batas (%) |
|--|-----------------------|-----------|
| DL-asam tropat | 0,2 | 0,2 |
| 7-hidroksihiosiamin | 0,67 | 0,2 |
| 6-hidroksihiosiamin | 0,72 | 0,2 |
| Skopolamin | 0,8 | 0,2 |
| Norhiosiamin (senyawa sejenis A hiosiamin) | 0,9 | 0,3 |
| Apoatropin | 1,8 | 0,2 |
| Littorin | 1,1 | 0,2 |

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 0,5 g zat, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial P, titrasi

dengan asam perklorat 0,1 N LV. Tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 67,68 mg (C₁₇H₂₃NO₃)₂.H₂SO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DAUN HIOSIAMUS Hyoscyamus Herbs

Daun Hiosiamus terdiri dari daun yang telah dikeringkan atau daun, pucuk berbunga dan kadang-kadang buah yang telah dikeringkan, dari *Hyoscyamus niger* Linné (Familia *Solanaceae*). Mengandung tidak kurang dari 0,05% alkaloid total, dihitung sebagai hiosiamin, terhadap bahan yang telah dikeringkan pada suhu 100° hingga 105°. Alkaloid tersebut terdiri dari golongan hiosiamin-atropin bersama dengan hiosin dalam perbandingan yang tidak tetap.

Pemerian Bau menimbulkan rasa mual dan tidak menyenangkan.

Makroskopik Daun hijau kekuningan sampai hijau kecoklatan, rapuh dan seringkali patah. Helai daun mencapai panjang sampai 25 cm, bulat telur-melanset sampai bulat telur-segitiga, dengan ujung meruncing; pangkal menjantung pada daun duduk dan meruncing pada daun bertangkai. Tepi daun bercuping bergerigi tidak teratur dengan cuping besar segitiga, daun berbulu rapat dan lengket pada kedua permukaannya, terutama pada tulang tengah dan urat tengah daun. Tulang tengah daun lebar dan jelas; urat sekunder timbul dari sudut lebar dan berakhir pada ujung cuping.

Pucuk Berbunga Berbulu rapat dalam massa padat merata, bunga menggerombol dan timbul pada ketiak daun gagang besar.

Batang Berongga dan berbentuk subsilinder.

Bunga Kelopak gamosefalus, menggenta melebar dengan lima cuping bertaring bentuk segitiga; mahkota bercuping lima, berbentuk corong pendek kekuningan.

Buah Piksis, panjang sekitar 1,5 cm bila matang, berada dalam kelopak, mengandung banyak biji berwarna abu-abu kecoklatan dengan kulit biji bergelombang menyerupai jala.

Mikroskopik Daun Sel epidermis dengan dinding tegak lurus bergelombang dan kutikula halus; banyak rambut penutup multiselular, beruntun tunggal dan rambut kelenjar dengan tangkai panjang multiselular atau tangkai uniselular pendek dan dengan kepala biselular atau multiselular seperti gada. Stomata anisositik lebih banyak pada epidermis bawah. Tulang daun tampak sebagai busur terbuka dari ikatan pembuluh dengan kelompok floem intraxilem terisolasi; mesofil

dorsiventral dengan sel palisade berlapis tunggal, di bawahnya terdapat barisan sel yang mengandung hablur kalsium oksalat bentuk prisma tunggal atau ganda, panjang 5-20 μm atau kadang-kadang berkelompok; sel epidermis mahkota dengan dinding tegak lurus bergelombang dan lipatan jelas.

Identifikasi

A. Kocok 1 g serbuk dengan 10 ml *asam sulfat 0,05 M* selama 2 menit, saring, tambahkan pada filtrat 1 ml *amonium hidroksida P* dan 5 ml air. Ekstraksi hati-hati dengan 15 ml *kloroform P* untuk menghindari terbentuknya emulsi, keringkan lapisan kloroform dengan *natrium sulfat anhidrat P* dan saring. Uapkan kloroform dalam cawan porselen, tambahkan 0,5 ml *asam nitrat berasap P* dan uapkan hingga kering di atas tangas air. Tambahkan 10 ml *aseton P*, tambahkan tetes demi tetes larutan *kaliun hidroksida P 3%* dalam *etanol P*: terjadi warna ungu.

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis <281>* menggunakan *silika gel G* sebagai fase diam.

Larutan uji Tambahkan 20 ml *asam sulfat 0,05 M* pada 2 g serbuk daun (180), kocok selama 15 menit, saring dan bilas saringan dengan *asam sulfat 0,05 M* hingga diperoleh 25 ml filtrat; tambahkan 1 ml *amonium hidroksida P*, pisahkan lapisan eter, bila perlu sentrifus, keringkan kumpulan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml eter bebas *peroksida P*, pisahkan lapisan eter, bila perlu sentrifus, keringkan kumpulan ekstrak dengan *natrium sulfat anhidrat P*, saring, uapkan hingga kering di atas tangas air dan larutkan residu dalam 0,5 ml *metanol P*.

Larutan baku Larutkan 50 mg hiosiamin sulfat dalam 9 ml *metanol P* (Larutan A) dan larutkan 15 mg hiosin hidrobromida dalam 10 ml *metanol P* (Larutan B), campurkan 3,8 ml Larutan A dengan 4,2 ml Larutan B dan encerkan dengan *metanol P* hingga 10 ml.

Fase gerak Campuran *aseton P*-air-*amonium hidroksida P* (90:7:3).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 dan 20 μl dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Penotolan berupa pita 20 mm x 3 mm berjarak 1 cm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng dan keringkan pada suhu 100°-105° selama 15 menit, biarkan dingin dan semprot dengan larutan *kaliun iodobismutat termodifikasi P* hingga pita-pita menjadi nyata berwarna jingga hingga coklat pada latar belakang kuning. Pita pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* sama dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*, dengan memperhatikan nilai R_f nya (hiosiamin pada sepertiga bagian bawah dari kromatogram; hiosin pada sepertiga bagian atas), warna dan ukuran sekurang-kurangnya sama. Pita sekunder yang lebih pucat dapat muncul, terutama di tengah kromatogram yang diperoleh dari 20 μl larutan (1) atau dekat garis penotolan pada

kromatogram yang diperoleh dengan 10 μl larutan (1). Semprot lempeng dengan larutan *natrium nitrit P 10%* yang dibuat segar, hingga transparan dan lakukan pengamatan setelah 15 menit. Warna yang disebabkan oleh hiosiamin berubah dari coklat hingga coklat kemerahan tetapi bukan biru keabu-abuan (atropin); pita sekunder tidak akan nampak lagi.

Bahan organik asing Tidak lebih dari 2,5%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>*.

Abu tidak larut dalam asam Tidak lebih dari 12,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>*.

Penetapan kadar Haluskan sejumlah 100 g zat yang tercampur baik, sampai menjadi serbuk (120) dan tetapkan kadar air dengan mengeringkan 2 g zat pada suhu 100°-105° hingga bobot tetap. Basahi 40 g zat dengan campuran 8 ml *amonium hidroksida 10 M*, 10 ml *etanol P* dan 30 ml eter bebas *peroksida P* dan campur. Pindahkan campuran ke dalam perkolator kecil, maserasi selama 4 jam dan kemudian perkolasi dengan campuran *kloroform P*-eter bebas *peroksida P* (1:3) hingga ekstraksi alkaloid sempurna. Pekatkan perkolat hingga lebih kurang 50 ml secara destilasi pada tangas air dan pindahkan ke corong pisah dengan bantuan eter bebas *peroksida P*. Tambahkan sejumlah eter bebas *peroksida P* paling sedikit sebanyak 2,1 kali volume perkolat untuk memperoleh cairan dengan kerapatan lebih kecil dari air. Ekstraksi larutan dengan 20 ml *asam sulfat 0,25 M*, tidak kurang dari tiga kali, jika perlu lapisan dipisahkan dengan sentrifus, pindahkan setiap ekstrak asam ke dalam corong pisah kedua. Basakan kumpulan ekstrak asam dengan penambahan *amonium hidroksida 10 M* dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform, tambahkan 4 g *natrium sulfat anhidrat P* dan diamkan selama 30 menit sambil sesekali dikocok. Enaptuangkan kloroform dan bilas natrium sulfat tiga kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak dan bilasan kloroform pada tangas air hingga kering dan panaskan residu pada suhu 100° - 105° selama 15 menit. Larutkan residu dalam beberapa ml *kloroform P*, tambahkan 20 ml *asam sulfat 0,02 N LV*, hilangkan kloroform dengan cara penguapan di atas tangas air dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,02 N LV* menggunakan merah metil LP sebagai indikator.

Tiap ml *asam sulfat 0,02 N*
setara dengan 5,788 mg alkaloid jumlah,
dihitung sebagai hiosiamin, $C_{17}H_{23}NO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

EKSTRAK KERING HIOSIAMUS Hyoscyamus Dried Extract

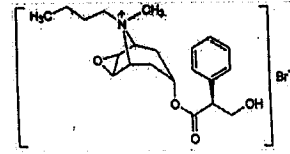
Ekstrak Kering Hiosiamus adalah ekstrak kering, yang dibuat dengan cara perkolasi, dari Daun Hiosiamus. Mengandung Alkaloid 0,27% sampai 0,33%, dihitung sebagai Hiosiamin, $C_{17}H_{23}NO_3$.

Penetapan kadar Campur 10 g zat dengan 50 ml *etanol P* 70%, hangatkan di atas tangas air, diamkan selama 30 menit, sambil sering dikocok; masukkan campuran ke dalam perkolator dan perkolasi perlahan-lahan dengan *etanol P* 70% sedikit demi sedikit sehingga alkaloid terekstraksi sempurna. Uapkan perkolat pada suhu serendah mungkin hingga mencapai lebih kurang 10 ml, pindahkan ke dalam corong pisah dengan 40 ml *kloroform P* dan tambahkan campuran 10 ml air dan 5 ml *amonium hidroksida 5 N*. Kocok baik-baik, biarkan memisah dan saring lapisan *kloroform* ke dalam corong pisah kedua melalui kapas yang sebelumnya telah dibasahi *kloroform P*. Lanjutkan ekstraksi beberapa kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P* hingga alkaloid terekstraksi sempurna dan setiap kali saring larutan *kloroform* melalui kapas yang sama. Ekstraksi kumpulkan filtrat *kloroform* dengan campuran 3 bagian volume *asam sulfat 0,2 N* dan 1 bagian volume *etanol P* hingga alkaloid terekstraksi sempurna dan setiap kali saring ekstrak melalui kapas yang sebelumnya telah dibasahi air. Bilas campuran larutan asam berturut-turut dengan 10, 5 dan 5 ml *kloroform P*; setiap kali bilasan *kloroform* diekstraksi dengan 20 ml *asam sulfat 0,1 N* dan buang lapisan *kloroform*. Kumpulkan larutan asam, netralkan dengan *amonium hidroksida 5 N*, tambahkan 5 ml *amonium hidroksida 5 N* berlebih dan kook beberapa kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P* hingga alkaloid terekstraksi sempurna. Bilas tiap larutan *kloroform* masing-masing dengan 10 ml air; saring *kloroform* ke dalam labu melalui kapas yang sebelumnya telah dibasahi dengan *kloroform P*. Destilasi *kloroform*, pindahkan residu *kloroform* ke dalam cawan. Uapkan residu *kloroform* tanpa bantuan udara mengalir dan panaskan lagi pada suhu 100° selama 15 menit. Larutkan residu dalam 2 ml *kloroform P*, tambahkan 5 ml *asam sulfat 0,05 N LV*, hangatkan untuk menghilangkan *kloroform*; titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,05 N LV* menggunakan *merah metil LP* sebagai indikator.

Tiap ml *asam sulfat 0,05 N*
setara dengan 14,47 mg alkaloid,
dihitung sebagai hiosiamin, $C_{17}H_{23}NO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kecil bermulut lebar, tertutup rapat.

HIOSIN BUTILBROMIDA Hyoscine Butylbromide



(1R,2R,4S,5S,7s,9r)-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]

$C_{21}H_{30}BrNO_4$

BM 440,4

Hiosin Butilbromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{21}H_{30}BrNO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan metilen klorida; agak sukar larut dalam *etanol anhidrat*.

Baku pembanding *Hiosin Butilbromida BPF1*, Senyawa Sejenis *E Hiosin Butilbromida BPF1* (1R,4S, 5S,7s)-9-butyl-3-oksa-9-asatrisiklo [3,3,1,0^{2,4}] nonan-7-il(2S)-3-hidroksi-2-fenilpropanoat(N-butyl 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 di atas 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 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 dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 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 Butilbromida 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 12,5 cm x 4,0 mm 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 *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.

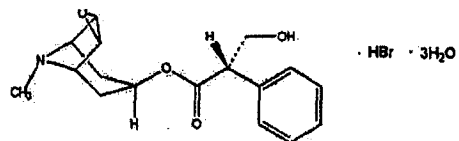
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Pada perhitungan kandungan cemaran, respons puncak dikalikan dengan faktor koreksi berikut: 0,3 untuk senyawa 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* dan *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.

Tiap ml *perak nitrat 0,1 N*
setara dengan 44,04 mg $C_{21}H_{30}BrNO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

HIOSIN HIDROBROMIDA Skopolamin Hidrobromida Hyoscine Hydrobromide



Ester 6β,7-epoksi-1 αH,5αH-tropan-3α-ol(-)-Tropat hidrobromida trihidrat [6533-68-2]

$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$

BM 438,31

Anhidrat [114-49-8]

BM 384,27

Hiosin Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Perhatian Bahan beracun, perlakukan dengan sangat hati-hati.]

Pemerian Hablur atau serbuk granul; tidak berwarna atau putih; tidak berbau; agak merekah di udara kering.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Hiosin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Larutkan 3 mg zat dalam 1 ml *etanol P* dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 0,5 ml *kloroform P*, tambahkan 200 mg *kalium bromida P* dan 15 ml *eter P*, aduk selama 5 menit. Enaptuangkan pelarut, keringkan residu di atas tangas uap hingga bau pelarut hilang. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, yang sebelumnya dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hiosin Hidrobromida BPFI*.

B. Pada 1 ml larutan (1 dalam 20), tambahkan beberapa tetes *klor LP*, kocok dengan 1 ml *kloroform P*: lapisan kloroform berwarna kecoklatan.

Jarak lebur <1021> Antara 195° dan 199°; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan pada hampa udara selama 24 jam dan kemudian pada suhu 105° selama 2 jam.

Rotasi jenis <1081> Antara -24° dan -26°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan zat yang mengandung 500 mg per 10 ml.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Air <1031> *Metode III* Tidak lebih dari 13,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <311> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Apoatropin Pada 15 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 0,05 ml *kalium permanganat 0,1 N LV*: warna larutan tidak hilang semua dalam waktu 5 menit.

Alkaloid asing lain Pada 1 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan beberapa tetes *amonium hidroksida 6 N*: tidak terbentuk kekeruhan. Tambahkan *kalium hidroksida 1 N* pada 1 ml larutan lainnya: hanya terbentuk sedikit kekeruhan putih.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam campuran 30 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml *raksa(II) asetat LP*, hangatkan hingga larut sempurna. Dinginkan larutan hingga suhu kamar, tambahkan 2 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 38,43 mg $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI HIOSIN HIDROBROMIDA

Injeksi Skopolamin Hidrobromida

Hyoscine Hydrobromide Injection

Injeksi Hiosin Hidrobromida adalah larutan steril Hiosin Hidrobromida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Hiosin Hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hiosin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 3 mg hiosin hidrobromida ke dalam corong pisah 50 ml. Jika perlu encerkan dengan air sampai 10 ml. Tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida P* dan ekstraksi dengan 25 ml *kloroform P*. Tambahkan 50 ml *eter P* pada larutan kloroform dan lewatkan campuran melalui kolom kromatografi 250 mm x 25 mm yang disumbat wol kaca pada dasar tabung, berisi 2 g tanah diatome murni yang sebelumnya telah dicampur dengan 1 ml *asam fosfat 0,2 N* yang dijenuhkan dengan *natrium bromida P*. Eluasi dengan 25 ml *eter P* jenuh air dan buang eluat. Eluasi dengan 100 ml *kloroform P* jenuh air, kumpulkan eluat dan uapkan hingga hampir kering. Larutkan residu dalam 1 ml *etanol P* dan lanjutkan seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *Hiosin Hidrobromida*, mulai dari "dan uapkan di atas tangas uap hingga kering".

B. Pada sejumlah volume injeksi, tambahkan *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih kekuningan, tidak larut dalam *asam nitrat P* tetapi sukar larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Dapar pH 9,0 Larutkan 34,8 g *kalium fosfat dibasa P*, dalam 900 ml air, atur hingga pH 9,0 dengan penambahan *asam klorida 3 N* atau *natrium hidroksida 1 N*, tetapkan secara elektrometrik, jika perlu dengan pengadukan.

Larutan baku internal Larutkan dan encerkan lebih kurang 25 mg homatropin hidrobromida dengan air dalam labu tentukur 50-ml sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Larutan baku I Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Hiosin Hidrobromida BPF1*, larutkan dan encerkan dengan air dalam labu tentukur 100-ml sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Larutan uji I Masukkan sejumlah volume injeksi yang diukur saksama, setara dengan lebih kurang 10 mg hiosin hidrobromida ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji II dan *Larutan baku II* Pipet 10 ml *Larutan uji I* dan 10 ml *Larutan baku I*, masukkan masing-masing ke dalam corong pisah. Pada masing-masing corong pisah tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal* dan 5,0 ml *Dapar pH 9,0*. Atur dengan hati-hati pH larutan dengan *natrium hidroksida 1 N* hingga pH 9,0, cegah jangan sampai berlebih. Ekstraksi segera masing-masing dua kali, tiap kali dengan 10 ml *metilen klorida P*, saring ekstrak ke dalam gelas piala 50 ml melalui 1 g *natrium sulfat anhidrat P* dalam corong bersumbat kapas. Uapkan ekstrak dengan aliran gas *nitrogen P* hingga lebih kurang 2,0 ml.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom kaca 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase cair *G3* pada partikel penyangga *SIAB*, dikondisikan dengan cara seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Pertahankan suhu kolom pada 225° dan gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju aliran lebih kurang 25 ml per menit.

Kesesuaian sistem Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku II* dengan menyuntikkan 6 - 10 kali dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif untuk perbandingan luas puncak pada penyuntikan ulang *Larutan baku II*, R_A tidak lebih dari 2,0%; faktor resolusi antara A_H dan A_A tidak kurang dari 5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan masing-masing 1 µl *Larutan uji II* dan *Larutan baku II* ke dalam kromatograf. Ukur respons puncak hiosin hidrobromida dan homatropin hidrobromida dalam tiap kromatogram. Hitung masing-masing perbandingan respons puncak hiosin hidrobromida terhadap respons puncak baku internal dari kromatogram *Larutan uji II*, A_U dan dari kromatogram *Larutan baku II* A_S . Hitung jumlah dalam mg hiosin hidromida, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$ dalam volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1,141 W \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

1,141 adalah perbandingan bobot molekul hiosin hidrobromida trihidrat terhadap hiosin hidrobromida anhidrat; W adalah bobot *Hiosin Hidrobromida BPF1* dalam mg *Larutan baku I*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET HIOSIN HIDROBROMIDA Tablet Skopolamin Hidrobromida Hyoscine Hydrobromide Tablet

Tablet Hiosin Hidrobromida mengandung Hiosin Hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hiosin Hidrobromida BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 3 mg hiosin hidrobromida ke dalam corong pisah 50 ml, tambahkan 10 ml air dan kocok selama 2 menit. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *Injeksi Hiosin Hidrobromida*, mulai dari "tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida P*".

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 15 menit; lakukan penetapan tanpa menggunakan cakram.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

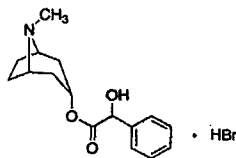
Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1,0 mg hiosin hidrobromida, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 5 ml *Dapar pH 9,0*, tambahkan dengan pipet 2,0 ml *Larutan baku internal* (buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Hiosin Hidrobromida*). Atur dengan *natrium hidroksida 1 N* hingga pH 9,0. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml *diklorometan P*, saring ekstrak ke dalam gelas piala 50 ml melalui 1 g *natrium sulfat anhidrat P* dalam corong bersumbat kapas. Uapkan ekstrak dengan aliran gas nitrogen hingga lebih kurang 2,0 ml. Gunakan larutan ini sebagai *Larutan uji II* dan lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Hiosin Hidrobromida*. Hitung jumlah dalam mg hiosin hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot 3H_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1,141 \left(\frac{W}{10} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

1,141 adalah perbandingan bobot molekul hiosin hidrobromida trihidrat terhadap hiosin hidrobromida anhidrat; W adalah bobot *Hiosin Hidrobromida BPF1* dalam mg *Larutan baku I*; A_U dan A_S seperti tersebut di atas pada *Injeksi Hiosin Hidrobromida*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

HOMATROPIN HIDROBROMIDA
Homatropine Hydrobromide



1 *αH,5αH-Tropan-3α-ol mandelat (ester)hidrobromida*
[51-56-9]
C₁₆H₂₁NO₃.HBr BM 356,25

Homatropin Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₆H₂₁NO₃.HBr, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk; putih. Dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Homatropin Hidrobromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya; *Skopolamin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Homatropin Hidrobromida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Bromida* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi umum <291>*.

Jarak lebur <1021> Antara 214° dan 217°, disertai sedikit penguraian.

pH <1071> Antara 5,7 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Tropin Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran metanol P-air (9:1).

Fase gerak Campuran etil asetat P-asam format anhidrat P-air (67:16,5:16,5).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,2 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 0,5 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku tropin Buat larutan tropin dengan kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing lebih kurang 1 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan baku tropin* pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Dragendorff LP*, kemudian dengan *hidrogen peroksida LP* dan segera tutup dengan lempeng kaca ukuran sama. Amati lempeng dalam waktu 5 hingga 10 menit setelah penyemprotan. Tetapkan bercak tropin pada kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku* sesuai dengan bercak utama pada kromatogram *Larutan baku tropin*. Bercak tropin dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dan intensif dibanding bercak tropin dalam *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas tertera pada *Tabel*; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan dapar, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 7 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Lanjutkan eluasi selama 2, dua kali waktu retensi puncak homatropin. Abaikan puncak ion bromida, yang terlihat dekat dengan puncak pelarut. 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 semua respons puncak dari *Larutan uji*.

| Cemaran | Tabel | |
|-------------------|-----------------------|-----------|
| | Waktu Retensi Relatif | Batas (%) |
| Asam mandelat | 0,3 | 0,1 |
| Dehidrohomatropin | 0,9 | 0,5 |
| Skopolamin | 1,1 | 0,1 |
| Atropin | 1,9 | 0,1 |

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa P dan 7 g natrium 1-heptansulfonat monohidrat P dalam

1000 ml air, atur pH hingga 2,7 dengan penambahan asam fosfat 3 M.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (67:33), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Homatropin Hidrobromida BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Skopolamin Hidrobromida BPFi* dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 0,5 ml *Larutan baku* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak homatropin dan puncak skopolamin tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 7 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg homatropin hidrobromida, $C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Homatropin Hidrobromida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak homatropin hidrobromida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TETES MATA HOMATROPIN HIDROBROMIDA

Homatropine Hydrobromide Ophthalmic Solution

Tetes Mata Homatropin Hidrobromida adalah larutan steril Homatropin Hidrobromida dengan dapar.

Mengandung Homatropin Hidrobromida, $C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Boleh mengandung zat antimikroba yang sesuai.

Baku pembanding *Homatropin Hidrobromida BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Memenuhi *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Menunjukkan reaksi *Bromida* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,0.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Homatropin Hidrobromida BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 100 µg per ml. Larutan ini harus dibuat segar.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan tetes mata setara dengan 50 mg homatropin hidrobromida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 2 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam dua tabung sentrifuga 40 ml bersumbat kaca. Tambahkan ke dalam masing-masing tabung, 3 ml air dan 1 ml larutan *natrium hidoksida P* (1 dalam 100). Panaskan kedua tabung dalam tangas air mendidih selama 20 menit dan biarkan dingin hingga suhu ruang. Pipet masing-masing 2 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji*, masukkan ke dalam dua tabung sentrifuga 40 ml bersumbat kaca yang lain, tambahkan masing-masing 4 ml air dan gunakan kedua larutan ini sebagai blangko untuk *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Pada keempat tabung, tambahkan lebih kurang 2 ml *serium(IV) sulfat 0,2 M* dalam larutan *asam sulfat P* (dibuat dengan melarutkan 12,6 g *serium(IV) amonium sulfat* dalam 50 ml air dan 3 ml *asam sulfat P* dan encerkan dengan air hingga 100 ml) dan 20,0 ml *isooktana P*. Kocok secara mekanik selama 15 menit, biarkan memisah dan pisahkan lapisan isooktana dari masing-masing tabung. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm terhadap masing-masing blangko. Hitung jumlah dalam mg homatropin hidrobromida, $C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$, dalam larutan tetes mata yang digunakan dengan rumus:

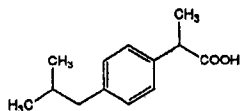
$$0,5 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Homotropin Hidrobromida BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

IBUPROFEN

Ibuprofen



(±)-2-(*p*-Isobutilfenil)asam propionat [15687-27-1]

(±)Campuran [58560-75-1]

$C_{13}H_{18}O_2$

BM 206,28

Ibuprofen mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{13}H_{18}O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; berbau khas lemah.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam etanol, dalam metanol, dalam aseton dan dalam kloroform; sukar larut dalam etil asetat; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembandingan *Ibuprofen BPF1*; tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 4000) dalam *natrium hidroksida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 dan 273 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bji.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air dengan *asam fosfat P* hingga pH 2,5 dan *asetonitril P* (1340:680), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm, kolom 15 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada $30^\circ \pm 0,2^\circ$. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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.

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,1%. Menggunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*, seperti yang diperoleh dari *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*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

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*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL IBUPROFEN Ibuprofen Oral Suspension

Suspensi Oral Ibuprofen mengandung Ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, 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 seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran *n-heksan P-butil asetat P- asam asetat glasial 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*. [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 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 infra merah 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 $C_{13}H_{18}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti 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 BPFi*, 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 alikuot 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 µl) *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 BPFi* 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 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku persediaan dan Larutan uji persediaan Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis C Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFi*, 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 µm. Larutan ini mengandung senyawa sejenis C ibuprofen lebih kurang 1,2 µg 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 µm.

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 µm. Larutan ini mengandung senyawa sejenis C ibuprofen dan ibuprofen berturut-turut lebih kurang 0,03 dan 0,4 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µl) *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:

$$\left(\frac{12.500 C}{DL} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFi* 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 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 awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 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 μ l) *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:

$$125 C \left(\frac{D}{W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

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 Tablet

Tablet Ibuprofen mengandung Ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ibuprofen BPF1*; tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi

A. Serbuk haluskan 1 tablet, tambahkan lebih kurang 5 ml *kloroform P* dan goyangkan. Saring dan uapkan filtrat dengan dialiri gas *nitrogen P* sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPF1*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

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 alikuot 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 ultraviolet 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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> Metode 1 Tidak lebih dari 5,0%; kecuali pada etiket dinyatakan tablet bersalut gelatin.

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,1% per tablet. Menggunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* seperti yang diperoleh dari *Penetapan kadar*, hitung persentase senyawa sejenis C ibuprofen, C₁₂H₁₆O, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$10.000 C \left(\frac{A}{WI} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

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*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ibuprofen, C₁₃H₁₈O₂, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{A}{W} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

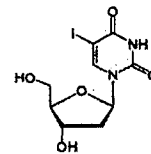
C adalah kadar *Ibuprofen BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *A* adalah bobot rata-rata tablet dalam mg; *W* adalah bobot serbuk tablet yang digunakan dalam *Larutan uji*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen dan baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; atau hitung jumlah dalam mg ibuprofen, C₁₃H₁₈O₂, 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.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

IDOKSURIDIN Idoxuridine



2'-Deoksi-5-iodouridina [54-42-2]
C₉H₁₁N₂O₅

BM 354,10

Idoksuridin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₉H₁₁N₂O₅, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk; putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Idoxuridin BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Idoxuridin BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 30.000) dalam dapar pH 12,0 (dibuat dari 7,46 g *kalium klorida P* dan 24 ml *natrium hidroksida 1 N* yang dilarutkan dalam 2000 ml air) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Idoxuridin BPFi*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 279 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam, menggunakan lebih kurang 500 mg zat yang ditimbang saksama.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 20 ml *dimetilformamida P* yang telah dinetralkan dengan *natrium metoksida toluen 0,1 N LV*, gunakan larutan 300 mg *biru timol P* dalam 100 ml *metanol P* sebagai indikator. Titrasi dengan *natrium metoksida toluen 0,1 N LV* hingga berwarna biru. Hati-hati terhadap penyerapan karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium metoksida 0,1 N*
setara dengan 35,41 mg $C_9H_{11}IN_2O_5$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

SALEP MATA IDOKSURIDIN *Idoxuridine Ophthalmic Ointment*

Salep Mata *Idoxuridin* adalah *Idoxuridin* dalam dasar salep vaselin. Mengandung tidak kurang dari 0,45% dan tidak lebih dari 0,55% $C_9H_{11}IN_2O_5$. Merupakan sediaan steril.

Baku pembanding *Idoxuridin BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar*.

Sterilitas Memenuhi syarat *Sediaan obat mata* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* <71>.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Kolom kromatografi Campur 4 g *Tanah silika untuk kromatografi* dengan 4 ml *asam klorida 0,1 N* dalam mortir kaca hingga halus. Masukkan ke dalam tabung kromatografi berukuran 250 mm x 19 mm berisi segumpal wol kaca dan dilengkapi dengan kran pada dasarnya. Padatkan dengan hati-hati hingga massa merata.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Idoxuridin BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Encerkan 5,0 ml larutan ini dengan Campuran *butanol P-kloroform P* (1:5) hingga 100,0 ml.

Larutan uji Campur 4 g *Tanah silika untuk kromatografi* dengan 2 ml *asam klorida 0,1 N* dalam mortir kaca hingga halus. Tambahkan sejumlah salep mata yang ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 5 mg *idoxuridin* dan campur. Masukkan ke dalam *Kolom kromatografi*. Untuk membilas dan membersihkan mortir dari sisa salep mata, gunakan campuran 2 g *Tanah silika untuk kromatografi* dan 2 ml *asam klorida 0,1 N* yang telah digerus halus. Masukkan lebih kurang separuh campuran di atas ke dalam *Kolom kromatografi*, padatkan perlahan-lahan hingga merata. Masukkan lagi separuhnya ke dalam *Kolom kromatografi* dan padatkan seperti sebelumnya. Bersihkan mortir dengan segumpal wol kaca dan sisipkan pada bagian atas kolom. Alirkan 50 ml *kloroform P* melalui kolom dengan laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan buang *kloroform*. Eluasi dengan lebih kurang 200 ml campuran *butanol P-kloroform P* (1:5) dengan laju alir yang sama, buang 20 ml eluat pertama. Kumpulkan eluat ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan pelarut eluasi sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum 320 nm dan pada panjang gelombang serapan maksimum 283 nm terhadap blangko campuran *butanol P-kloroform P* (1:5). Hitung jumlah dalam mg *idoxuridin*, $C_9H_{11}IN_2O_5$, dalam salep mata yang digunakan dengan rumus:

$$0,2 C \left(\frac{(A_{283} - A_{320})_U}{(A_{283} - A_{320})_S} \right)$$

C adalah kadar *Idoxuridin BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; persamaan di dalam tanda kurung berturut-turut menyatakan perbedaan serapan pada panjang gelombang 283 dan 320 nm dari *Larutan uji* (U) dan *Larutan baku* (S).

Wadah dan penyimpanan Dalam tube, di tempat sejuk.

IKHTAMOL

Ikhtiol

Ichttammol

Ikhtamol [8029-68-3]

Ikhtamol diperoleh dengan cara penyulingan destruktif mineral batu bara muda tertentu, sulfonasi destilat dan netralisasi menggunakan amonia. Ikhtamol mengandung tidak kurang dari 2,5% amonia (NH₃) dan tidak kurang dari 10,0% belerang total (S).

Pemerian Cairan kental; coklat kemerahan hingga hitam kecoklatan; berbau khas, kuat.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan gliserin, dengan minyak lemak dan dengan lemak; sebagian larut dalam etanol dan dalam eter.

Identifikasi

A. Encerkan 10 ml dengan 90 ml air dan aduk selama 5 menit menggunakan pengaduk magnetik. Tambahkan 25 ml *asam klorida P* dan campur: terbentuk endapan berat seperti resin. Enaptuangkan beningan, cuci endapan dengan *asam klorida 2 N* hingga cucian terakhir hampir tidak berwarna. Pindahkan endapan ke atas kertas serap, biarkan selama 10 menit dan masukkan 10 mg endapan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 100 ml *eter P*, hubungkan labu dengan pendingin udara, aduk selama 30 menit menggunakan pengaduk magnetik: endapan tidak larut sempurna.

B. Pada larutan (1 dalam 10) tambahkan *natrium hidroksida 1 N*, panaskan hingga mendidih: terjadi gas amoniak.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 50,0%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 8 jam dan dilanjutkan pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Batas amonium sulfat Tidak lebih dari 8,0% (NH₄)₂SO₄; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 25 ml *etanol P*. Aduk, saring dan cuci penyaring dengan campuran *eter P* dan *etanol P* volume sama hingga cucian terakhir jernih dan tidak berwarna. Biarkan penyaring dan residu mengering di udara kemudian lewatkan 200 ml air hangat yang sedikit diasamkan dengan *asam klorida P*. Panaskan filtrat hingga mendidih, tambahkan *barium klorida LP* berlebih dan panaskan selama 1 jam di atas tangas uap. Kumpulkan endapan barium sulfat di atas penyaring, cuci dengan baik, keringkan dan pijarkan hingga bobot tetap.

Tiap gram barium sulfat setara dengan 566,1 mg (NH₄)₂SO₄

Penetapan kadar amonia Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, larutkan dalam 100 ml air, pindahkan larutan ke dalam labu destilasi, tambahkan 3 g *parafin P* dan 20 ml larutan *natrium hidroksida P* (4 dalam 10). Hubungkan labu dengan pendingin dan celupkan ujung bawah pendingin ke dalam 30,0 ml *asam sulfat 0,5 N LV*, destilasi perlahan-lahan, kumpulkan lebih kurang 50 ml destilat dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* menggunakan *merah metil LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam sulfat 0,5 N setara dengan 8,515 mg NH₃

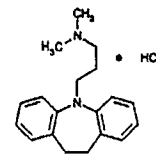
Penetapan kadar belerang total Timbang saksama 500 sampai 800 mg zat, masukkan ke dalam labu Kjehldahl dengan bantuan 20 ml air. Tambahkan 3 g *kaliun klorat P* kemudian perlahan-lahan 30 ml *asam nitrat P* dan uapkan campuran di atas lempeng pemanas hingga lebih kurang 5 ml. Dinginkan, ulangi proses oksidasi dengan 3 g *kaliun klorat P* dan 30 ml *asam nitrat P* dan uapkan hingga lebih kurang 5 ml. Tambahkan 25 ml *asam klorida P*, uapkan lagi hingga lebih kurang 5 ml. Tambahkan 100 ml air, panaskan hingga mendidih, saring dan cuci dengan baik. Pada filtrat panas tambahkan 25 ml *barium klorida LP* dan panaskan di atas tangas uap selama 1 jam. Kumpulkan barium sulfat dalam krus penyaring yang telah dipijarkan dan ditara, cuci, keringkan dan pijarkan, kemudian dinginkan dan timbang.

Tiap gram barium sulfat setara dengan 137,4 mg S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

IMIPRAMIN HIDROKLORIDA

Imipramine Hydrochloride



5-[3-(Dimetilamino)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenz(b,f)-azepin monohidroklorida [113-52-0]

C₁₉H₂₄N₂.HCl

BM 316,88

Imipramin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₉H₂₄N₂.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam aseton; tidak larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Desipramin Hidroklorida BPFi*; lakukan pengeringan 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; *Iminodibenzil BPFi*; lakukan pengeringan dengan silika gel selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Imipramin Hidroklorida BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Larutkan 0,10 g zat dalam 2 ml *etanol P*, tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N* dan 3 tetes *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih, yang larut pada penambahan tetes demi tetes *amonium hidroksida P*.

Jarak lebur <1021> Antara 170° dan 174°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Iminodibenzil Tidak lebih dari 0,1%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Iminodibenzil BPFi*, larutkan dalam *etanol P* dan encerkan bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml. Masukkan 1,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur aktinik rendah 25-ml, tambahkan 10 ml campuran *asam klorida P-etanol P* (1:1).

Larutan uji Timbang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 25-ml, tambahkan 10 ml campuran *asam klorida P-etanol P* (1:1).

Prosedur Pada kedua labu tentukur di atas yang masing-masing berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji* dan labu tentukur 25-ml ketiga yang berisi 10 ml campuran *asam klorida P-etanol P* (1:1) sebagai blangko, tambahkan masing-masing secara perlahan 5 ml larutan *furfural P* 0,4% v/v dalam *etanol P*, campur, tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan biarkan dalam tangas air bersuhu tetap 25° selama 3 jam. Encerkan masing-masing labu dengan campuran *asam klorida P-etanol P* (1:1) sampai tanda. Ukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih

kurang 565 nm. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Iminodibenzil tidak lebih dari 0,1%; N-(dimetilaminopropil)iminostilben tidak lebih dari 0,1%; cemaran lain tidak lebih dari 0,2%; total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah.]

Fase gerak, *Pelarut*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Imipramin Hidroklorida BPFi* dan *Iminodibenzil BPFi*, larutkan dalam *asetonitril P* dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 63 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* 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. Waktu retensi relatif untuk N-(dimetilaminopropil) iminostilben dan imipramin berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0. Hitung persentase iminodibenzil dalam zat dengan rumus:

$$5 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Iminodibenzil BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak iminodibenzil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$5 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Imipramin Hidroklorida BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran, tidak termasuk iminodibenzil dari *Larutan uji* dan *r_S* adalah respons puncak imipramin dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah.]

Fase gerak Buat campuran *Larutan natrium perklorat* 0,06 M-*asetonitril P-trietilamin P* (625:375:1), saring dan awaudarakan, atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam perklorat P*. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran air-asetonitril P (5:3).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 15 mg *Imipramin Hidroklorida BPFi* dan *Desipramin Hidroklorida BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Imipramin Hidroklorida BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 269 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak imipramin dan puncak desipramin tidak kurang dari 1,3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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 imipramin hidroklorida, $C_{19}H_{24}N_2.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Imipramin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak imipramin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

IMUNOGLOBULIN CAMPAK Measles Immunoglobulin

Imunoglobulin Campak adalah sediaan cair atau beku kering yang mengandung Imunoglobulin manusia terutama imunoglobulin G (IgG). Imunoglobulin Campak diperoleh dari plasma atau serum yang mengandung antibodi khas terhadap virus campak, dapat ditambahkan imunoglobulin normal. Imunoglobulin campak dibuat seperti tertera pada pembuatan *Imunoglobulin Normal*. Imunoglobulin Campak mengandung tidak kurang dari 50 Unit per ml.

Baku pembanding *Imunoglobulin Campak BPFi*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*.

Penetapan potensi Buat seri pengenceran berkelipatan dua dari sediaan uji dan *Imunoglobulin Campak BPFi*, tambahkan ke dalam tiap pengenceran sejumlah volume sama suspensi virus campak yang mengandung lebih kurang $3,0 \log_{10}$ DIKS50 (Dosis Infektif Kultur Sel10) per 0,1 ml dan campur. Inkubasi campuran pada suhu 37° selama 2 jam terlindung dari cahaya. Dengan menggunakan tidak kurang dari 6 biakan sel untuk tiap campuran, inokulasikan 0,2 ml tiap campuran ke dalam tiap biakan sel, inkubasi selama tidak kurang dari 10 hari. Amati aktivitas virus dalam biakan sel dan bandingkan pengenceran yang mengandung jumlah terkecil imunoglobulin yang menetralkan virus dari sediaan uji dengan sediaan baku. Hitung potensi sediaan uji dalam Unit per ml antibodi yang mampu menetralkan virus campak.

Wadah dan penyimpanan Sediaan cair simpan dalam wadah kaca tidak tembus cahaya, tertutup kedap, tidak berwarna, pada suhu 2°-8°. Sediaan beku kering disimpan dalam wadah tidak tembus cahaya, dalam keadaan hampa udara atau gas inert, pada suhu 2°-8°. Dalam kondisi penyimpanan seperti di atas potensi dapat dipertahankan hingga 3 tahun untuk sediaan cair dan 5 tahun untuk sediaan beku kering.

IMUNOGLOBULIN HEPATITIS B Hepatitis B Immunoglobulin

Imunoglobulin Hepatitis B adalah sediaan cair atau beku kering, mengandung imunoglobulin manusia terutama imunoglobulin G (IgG). Diperoleh dari plasma atau serum yang mengandung antibodi spesifik terhadap antigen permukaan hepatitis B. Dapat ditambahkan *Imunoglobulin Normal*. Imunoglobulin Hepatitis B dibuat seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*. Mengandung tidak kurang dari 100 unit per ml.

Baku pembanding *Imunoglobulin Hepatitis B BPFi*.

Protein Memenuhi syarat; lakukan *Penetapan kadar* seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan dengan membandingkan ikatan dengan antigen permukaan hepatitis B antara *Larutan baku* dan *Larutan uji* dengan kit *Radioimuno* atau *Enzimoimuno* yang sesuai. Buat larutan *Imunoglobulin Hepatitis B BPFi* dengan melarutkan isi ampul dalam sejumlah air hingga diperoleh

larutan mengandung 100 unit per ml (*larutan A*). Dengan pengencer serum manusia yang bereaksi negatif terhadap antigen permukaan hepatitis B dan antibodinya, buat tidak kurang dari 5 pengenceran *Larutan A* (*Enceran larutan baku*). Pengenceran dipilih sedemikian rupa sehingga diperoleh kurva kalibrasi linier. Dengan cara yang sama buat enceran zat uji (*Larutan uji*). Bila perkiraan potensi benar, kandungan antibodi tercakup dalam rentang pengenceran baku. Lakukan penetapan sesuai dengan petunjuk yang terdapat dalam kit. *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji*, mula-mula diinkubasi dengan antigen permukaan hepatitis B yang terikat pada butiran polistiren atau pembawa lain, kemudian inkubasi dengan antigen permukaan hepatitis B berlabel. Secara bersamaan lakukan kontrol positif dan negatif dengan cara yang sama. Tentukan jumlah kompleks antibodi-antigen berlabel yang terbentuk dari masing-masing dosis pengenceran baku, sediaan uji dan kontrol positif dibanding terhadap kontrol negatif. Hitung potensi antibodi terhadap antigen permukaan hepatitis B dalam sediaan uji menggunakan kurva kalibrasi yang diperoleh dari pengenceran baku. Penetapan tidak absah kecuali telah memenuhi kriteria yang tertera pada kit penetapan potensi, dan tidak terdapat perbedaan bermakna dari hasil yang digambarkan baik kesejajaran atau linearitas.

Wadah dan penyimpanan Sediaan cair disimpan dalam wadah kaca tidak berwarna, tertutup kedap, terlindung dari cahaya, pada suhu 2°-8°. Sediaan beku kering, disimpan dalam hampa udara atau gas inert, terlindung dari cahaya pada suhu 2°-8°. Dengan kondisi penyimpanan seperti di atas, potensi dapat dipertahankan hingga 3 tahun untuk sediaan cair dan 5 tahun untuk sediaan beku kering.

IMUNOGLOBULIN NORMAL

Normal Immunoglobulin

Imunoglobulin Normal adalah sediaan cair atau beku kering mengandung imunoglobulin terutama imunoglobulin G (IgG), dapat mengandung protein lain. Sediaan ini digunakan untuk injeksi intra muskular. Diperoleh dari plasma atau serum atau plasenta normal dan segera dibekukan setelah dikumpulkan. Plasma, serum atau plasenta diperoleh dari donor sehat sedapat mungkin harus disertai pemeriksaan klinik, uji laboratorium dan telah diketahui riwayat mediknya telah bebas dari infeksi yang dapat ditularkan melalui transfusi darah atau derivat darah. Pemeriksaan dan pengujian yang dilakukan ditetapkan oleh instansi yang berwenang; terutama uji terhadap *antigen permukaan hepatitis B* dan *antibodi HIV* dengan metode yang peka dan memberikan hasil negatif. Imunoglobulin Normal mengandung antibodi IgG dari subyek normal diperoleh dari gabungan donor, dengan cara yang sesuai sehingga produk tidak menyebarkan infeksi. Dengan kadar protein 16% mengandung paling sedikit dua jenis antibodi satu

viral dan satu bakterial bila dibandingkan dengan baku internasional atau baku lain, kadar antibodi tidak kurang dari 10 kali dari bahan gabungan awal. Imunoglobulin Normal dibuat sebagai larutan stabil, misalnya dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* atau larutan *glisin P 2,25%* dan disterilkan dengan cara penyaringan. Dapat ditambahkan pengawet yang bersifat antimikroba kecuali bila sediaan dibuat beku kering. Pengawet atau bahan stabilisator yang ditambahkan harus bersifat netral dan tidak menimbulkan reaksi negatif baik terhadap produk akhir maupun pada manusia. Uji penurunan dipercepat dilakukan pada produk akhir cair atau beku kering, dengan pemanasan pada suhu 37° selama 4 minggu kemudian lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi eksklusi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Perbedaan kadar protein hasil eluasi dalam fraksi setelah puncak utama sebelum dan sesudah dipanaskan tidak lebih dari 5%.

Pemerian Sediaan cair jernih dan berwarna kuning pucat sampai coklat muda; selama penyimpanan dapat terbentuk kekeruhan atau sedikit bahan partikulat. Sediaan beku kering berbentuk serbuk atau masa rapuh berwarna putih sampai agak kuning.

Baku pembanding *Imunoglobulin Normal Manusia untuk Elektroforesis BPF1*.

Identifikasi

A. Lakukan reaksi pengendapan menggunakan antiserum khas terhadap protein plasma manusia dan antiserum khas terhadap protein plasma dari setiap galur hewan domestik yang umum digunakan untuk pembuatan sediaan biologik. Sediaan mengandung protein plasma asal manusia memberikan reaksi negatif dengan antiserum khas terhadap protein plasma galur lain.

B. Lakukan penetapan dengan teknik imunoelektroforesis yang sesuai, bandingkan serum normal manusia dengan sediaan uji, menggunakan antiserum normal manusia, keduanya diencerkan hingga mengandung 1% protein. Komponen utama sediaan uji sesuai dengan komponen IgG serum normal manusia. Larutan dapat mengandung sejumlah kecil protein plasma lain.

Keasaman dan kebasaan <1071> pH 6,4 - 7,2; lakukan penetapan dengan mengencerkan dalam larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga mengandung 1% protein.

Susut pengeringan <1121> Untuk sediaan beku kering tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 0,02 mmHg selama 24 jam, menggunakan 500 mg zat.

Toksisitas abnormal Memenuhi syarat seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo <251>*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 ml per kg bobot tubuh kelinci.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Kecepatan melarut untuk sediaan beku kering tambahkan sejumlah volume pelarut seperti tertera pada etiket. Sediaan uji terlarut sempurna dalam waktu 15 menit pada suhu 20° - 25°.

Komposisi protein

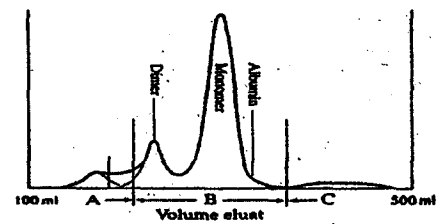
A. Lakukan penetapan dengan *Metode II* untuk *Elektroforesis selulosa asetat* seperti tertera pada *Elektroforesis* <831> tetapi menggunakan medan listrik yang sesuai hingga pita bercak albumin dari serum normal manusia yang ditotolkan sebagai pita kontrol merambat tidak kurang dari 30 mm.

Gunakan larutan sebagai berikut: larutan (1) encerkan sediaan uji dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga mengandung 5% protein. Larutan (2) encerkan *Imunoglobulin Normal Manusia untuk Elektroforesis BPFi* dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga mengandung 5% protein. Pada pita bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) mengandung tidak lebih dari 10% protein. Uji tidak absah kecuali perbandingan protein dalam pita bercak utama yang diperoleh dari larutan (2) dalam batas yang tertera pada etiket *Imunoglobulin Normal Manusia untuk Elektroforesis BPFi*.

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi eksklusi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Gunakan 2 ml larutan uji, yang telah diencerkan dengan *Campuran larutan dapar fosfat pH 7,0 dengan azida* hingga mengandung protein 4,0% - 5,0%. Kromatograf pada suhu ruang menggunakan a) kolom (1 m x 25 mm) berisi agarose yang dijebak dalam jaringan poliakrilamida sambung silang dan mempunyai rentang fraksi linier yang sesuai untuk fraksinasi butiran protein dalam rentang bobot molekul dari 20.000 - 350.000 (misalnya *ultragel Aca34*), b) *Fase gerak campuran dapar fosfat pH 7,0 dengan azida* dengan laju alir lebih kurang 20 ml (4 ml per cm dari luas kolom) per jam, c) detektor 280 nm.

Kumpulkan eluat dalam fraksi lebih kurang 4 ml. Tetapkan kromatogram, bandingkan dengan kromatogram seperti pada *Gambar Kromatogram Imunoglobulin Normal*. Jumlah luas puncak yang mengandung IgG monomer, dimer, albumin dan protein lain dengan ukuran molekul yang sama (area B) tidak kurang dari 85% dari luas total kromatogram. Tidak lebih dari 10% dari luas total kromatogram menunjukkan protein yang dieluasi lebih dulu dari IgG dimer (area A); jika area A dapat dibagi menjadi dua area, area yang sesuai dengan protein yang lebih besar tidak lebih dari 5% dari luas total kromatogram. Tidak lebih dari 5% dari luas total kromatogram menunjukkan protein yang dieluasi sesudah monomer IgG dan albumin (area C).

Penetapan kadar Mengandung 90% hingga 110% protein dari jumlah yang tertera pada etiket, dalam hal tertentu mengandung protein tidak kurang dari 10% dan tidak lebih dari 18%. Lakukan penetapan dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah* <591>. Encerkan sediaan uji dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 15 mg protein per 2 ml. Masukkan 2 ml larutan ke dalam tabung sentrifuga alas bulat, tambahkan 2 ml larutan *natrium molibdat P 7,5%* dan 2 ml campuran air dan *asam sulfat bebas nitrogen P (30:1)*. Kocok, sentrifus selama 5 menit, tuang beningan dan letakkan tabung sentrifuga di atas kertas saring dalam posisi terbalik, hingga kering. Tetapkan kadar nitrogen dalam residu. Hasil yang diperoleh kalikan 6,25 untuk memperoleh kadar protein.



Gambar Kromatogram Imunoglobulin Normal

Wadah dan penyimpanan Sediaan cair simpan dalam wadah kaca tidak berwarna, tertutup kedap, terlindung cahaya, pada suhu 2° - 8°. Sediaan beku kering simpan dalam wadah hampa udara atau berisi gas inert terlindung cahaya pada suhu 2° - 8°. Bila disimpan pada kondisi di atas memenuhi syarat selama 3 tahun untuk sediaan cair dan 5 tahun untuk sediaan beku kering.

IMUNOGLOBULIN RABIES

Rabies Immunoglobulin

Imunoglobulin Rabies adalah sediaan cair atau beku kering mengandung imunoglobulin manusia terutama imunoglobulin G (IgG). Diperoleh dari plasma atau serum yang mengandung antibodi spesifik terhadap virus rabies. Dapat ditambahkan *Imunoglobulin Normal*. Imunoglobulin rabies dibuat seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*. Mengandung tidak kurang dari 150 unit per ml.

Baku pembanding *Imunoglobulin Rabies BPFi*.

Syarat lain Memenuhi syarat; lakukan seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*.

Protein Memenuhi syarat; lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Imunoglobulin Normal*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dan sediaan baku yang dapat memberikan perlindungan sama pada mencit terhadap efek pemberian virus rabies. Gunakan mencit

dari satu jenis kelamin. Selama pengujian hitung mencit yang mati atau menunjukkan gejala rabies (berupa paralisis atau konvulsi) antara hari kelima hingga keempat belas setelah hewan uji diinokulasi dengan virus. Mencit yang mati sebelum hari kelima tidak dihitung.

Penyiapan suspensi virus tantang Buat virus tantang dengan menumbuhkan *Canine Street Virus* (CVS) dari virus rabies terolah dalam otak mencit. Kumpulkan virus dan buat sedemikian rupa hingga diperoleh suspensi virus yang jernih dan simpan dalam jumlah sedikit pada suhu -20° atau lebih rendah. Encerkan suspensi segera sebelum digunakan dengan pelarut yang sesuai hingga diperoleh suspensi virus tantang yang diperkirakan mengandung antara 100 dan 300 D150 per 0,03 ml yang dihitung dari hasil titrasi pendahuluan. Tetapkan titer suspensi virus dari suspensi virus tantang bersamaan dengan uji potensi imunoglobulin menggunakan mencit dari populasi yang sama.

Penetapan titer virus dari suspensi virus tantang Encerkan sejumlah volume suspensi virus tantang dengan penambahan volume sama pelarut yang sesuai. Inkubasi pada suhu 37° selama 1 jam kemudian buat seri pengenceran berkelipatan 10 dengan pelarut sama. Suntikkan 0,03 ml masing-masing pengenceran secara intraserebral kepada tiap kelompok mencit yang terdiri dari tidak kurang dari 6 ekor, menggunakan kelompok berbeda untuk tiap enceran. Amati mencit selama 14 hari. Hitung titer virus dari suspensi virus tantang dalam D150 per 0,03 ml dengan metode statistik baku dengan menghitung jumlah hewan yang mati pada tiap kelompok.

Prosedur Rekonstitusi Imunoglobulin Rabies BPF1 dengan pelarut yang sesuai. Buat seri pengenceran berkelipatan dua dari larutan baku dan sediaan uji dengan pelarut yang sama. Tambahkan pada masing-masing enceran sejumlah volume sama suspensi virus tantang dan inkubasi pada suhu 37° selama 1 jam. Suntikkan 0,03 ml masing-masing enceran secara intraserebral pada tiap kelompok hewan uji terdiri dari tidak kurang dari 10 ekor mencit, menggunakan kelompok berbeda untuk tiap enceran. Amati hewan uji selama 14 hari. Hitung potensi imunoglobulin dalam unit per ml dengan metode statistik baku dari jumlah hewan yang mati dalam tiap kelompok. Uji dikatakan absah bila titer virus dari suspensi virus tantang antara 100 dan 300 D150. Jika potensi sediaan uji lebih rendah dari yang dipersyaratkan, lakukan uji ulang beberapa kali. Gunakan hasil uji yang absah untuk perhitungan potensi imunoglobulin.

Wadah dan penyimpanan Sediaan cair dalam wadah kaca tidak berwarna, tertutup kedap, terlindung cahaya, pada suhu 2° - 8° . Sediaan beku kering, dalam hampa udara atau gas inert, terlindung cahaya pada suhu 2° - 8° . Dengan kondisi penyimpanan seperti di atas, potensi dapat dipertahankan hingga 3 tahun untuk sediaan cair dan 5 tahun untuk sediaan beku kering.

IMUNOGLOBULIN TETANUS

Tetanus Immunoglobulin

Imunoglobulin Tetanus adalah sediaan cair atau beku kering mengandung imunoglobulin manusia, terutama imunoglobulin G (IgG). Diperoleh dari plasma atau serum yang mengandung antibodi spesifik terhadap toksin *Clostridium tetani*. Dapat ditambahkan imunoglobulin normal. Imunoglobulin tetanus dibuat seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*. Mengandung tidak kurang dari 50 unit per ml.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Imunoglobulin Normal*.

Protein Memenuhi syarat; lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Imunoglobulin Normal*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi dalam Imunoserum Tetanus*.

Wadah dan penyimpanan Sediaan cair, dalam wadah kaca tidak berwarna, tertutup kedap, terlindung cahaya pada suhu 2° - 8° . Sediaan beku kering disimpan dalam hampa udara atau gas inert, terlindung cahaya pada suhu 2° - 8° . Dengan kondisi penyimpanan seperti di atas, potensi dapat dipertahankan hingga 3 tahun untuk sediaan cair dan 5 tahun untuk sediaan beku kering.

IMUNOSERUM BOTULINUM

Antitoksin Botulinum

Botulinum Antitoxin

Imunoserum Botulinum adalah sediaan yang mengandung globulin antitoksik khas yang mempunyai kekuatan dapat menetralkan toksin yang dihasilkan oleh *Clostridium botulinum* tipe A, B dan E atau campuran dari tipe A, B dan E. Potensi tidak kurang dari 500 unit per ml masing-masing untuk tipe A dan B dan tidak kurang dari 50 unit per ml untuk tipe E.

Baku pembanding *Imunoserum Botulinum tipe A BPF1*; *Imunoserum Botulinum tipe B BPF1*; *Imunoserum Botulinum tipe E BPF1*.

Identifikasi Dapat menetralkan secara spesifik dan mengurangi bahaya toksin yang dihasilkan oleh satu tipe atau beberapa tipe *Clostridium botulinum* yang tertera pada etiket, pada hewan yang peka.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Imunoserum*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dan sediaan baku antitoksin botulinum dari tipe yang sesuai yang dapat

memberikan perlindungan sama pada mencit terhadap efek letal dosis tertentu toksin botulinum.

Pemilihan hewan uji Gunakan mencit dengan bobot tubuh sedemikian rupa sehingga selisih bobot terendah dan tertinggi tidak lebih dari 5 g.

Toksin uji Tumbuhkan *Clostridium botulinum* tipe A, B, atau E dalam perbenihan cair selama lebih kurang 7 hari. Pada satu volume filtrat biakan steril tambahkan 2 volume gliserol P. Simpan pada suhu 0° atau sedikit di bawah 0°.

Pemilihan toksin uji Lakukan penetapan tiap tipe toksin sebagai berikut: *Dosis L+/10* adalah jumlah toksin terkecil, bila dicampur dengan 0,1 unit antitoksin dan disuntikkan secara intraperitoneal pada mencit menyebabkan kematian hewan dalam waktu 96 jam. *DL50* adalah jumlah toksin terkecil, bila disuntikkan secara intraperitoneal kepada mencit menyebabkan kematian setengah dari hewan uji dalam waktu 96 jam. Toksin yang sesuai yaitu toksin yang mengandung tidak kurang dari 1000 *DL50* dalam satu dosis *L+/10*.

Penetapan dosis toksin uji (Dosis L+/10) Rekonstitusi *Baku pembanding* yang sesuai dengan pelarut yang sesuai hingga diperoleh larutan yang mengandung 0,25 unit per 1,0 ml (*Larutan baku*). Buat beberapa campuran setiap 5,0 ml dari campuran mengandung 2,0 ml *Larutan baku* (0,5 unit) dan satu dari seri volume bertingkat toksin dalam pelarut yang sesuai. Encerkan masing-masing campuran dengan campuran yang sesuai hingga volume akhir sama 5,0 ml. Biarkan campuran pada suhu ruang, terlindung dari cahaya selama 60 menit. Suntikkan 1,0 ml masing-masing campuran secara intraperitoneal kepada tiap 4 ekor mencit. Amati hewan uji selama 96 jam. Dosis toksin uji adalah jumlah terkecil toksin dalam 1,0 ml campuran yang dapat menyebabkan kematian keempat ekor mencit dalam waktu 96 jam.

Prosedur Encerkan toksin uji dengan pelarut yang sesuai hingga mengandung 5 kali dosis uji (*L+/10*) per 2,0 ml. Buat beberapa campuran hingga setiap 5,0 ml campuran mengandung 2,0 ml larutan toksin dan satu dari seri volume bertingkat sediaan uji. (Jika potensi antitoksin uji sama sekali tidak diketahui, pada uji pendahuluan digunakan rentang perbedaan volume antitoksin yang luas, sebaliknya perbedaan volume antitoksin dari satu dengan lainnya lebih kurang 20%, misalnya 0,6; 0,8; 1,0; 1,2 dan 1,4 ml). Selanjutnya buat beberapa campuran dengan cara yang sama, setiap 5,0 ml campuran mengandung 2,0 ml larutan toksin dan satu dari seri volume bertingkat *Larutan baku* yang sesuai yang diencerkan dengan pelarut yang sesuai hingga dosis tengah larutan 0,5 unit. Encerkan setiap campuran dengan pelarut yang sesuai hingga volume akhir 5,0 ml. Biarkan campuran pada suhu ruang, terlindung cahaya selama 60 menit. Suntikkan secara intraperitoneal masing-masing 1,0 ml campuran kepada tiap 4 ekor mencit dan amati hewan uji selama 96 jam. Campuran yang mengandung volume terbesar antitoksin uji yang gagal melindungi mencit dari kematian mengandung 0,5 unit. Pengujian dinyatakan tidak absah

kecuali jika semua mencit yang disuntik dengan campuran yang mengandung baku pembanding 2,0 ml atau kurang, mati dan semua hewan yang disuntik dengan campuran yang mengandung lebih dari 2,0 ml hidup. [Perhatian Toksin botulinum sangat toksik. Harus sangat hati-hati pada setiap tahap pengerjaan.]

IMUNOSERUM DIFTERI

Antitoksin Difteri

Diphtheria Antitoxin

Imunoserum Difteri adalah sediaan yang mengandung globulin antitoksin khas yang mempunyai kekuatan dapat menetralkan toksin *Corynebacterium diphtheriae*. Potensi tidak kurang dari 1000 unit per ml untuk imunoserum dari serum kuda, tidak kurang dari 500 unit per ml untuk imunoserum dari jenis lain.

Baku pembanding Imunoserum Difteri BPFI.

Identifikasi Dapat menetralkan secara khas toksin *Corynebacterium diphtheriae* sehingga mengurangi bahaya terhadap hewan peka.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Imunosera*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dengan sediaan baku yang dapat memberikan perlindungan yang sama bagi marmut atau kelinci terhadap efek eritrogenik dosis tertentu toksin difteri.

Pembuatan toksin uji Buat toksin difteri dengan menyaring medium perbenihan cair yang ditumbuhi galur toksigenik *Corynebacterium diphtheriae*, simpan pada suhu 2° - 8°.

Pemilihan toksin uji Toksin yang akan digunakan sebagai toksin uji ditetapkan sebagai berikut: *Dosis Lr/100* adalah jumlah toksin terkecil bila dicampur dengan 0,01 Unit antitoksin dan disuntikkan secara intrakutan pada marmut atau kelinci, menimbulkan reaksi khas pada tempat penyuntikan dalam waktu 48 jam.

Dosis Reaktif Terendah (DRT) adalah jumlah toksin terkecil, bila disuntikkan secara intrakutan pada marmut atau kelinci, menimbulkan reaksi khas pada tempat penyuntikan dalam waktu 48 jam. Toksin yang digunakan adalah toksin uji yang tiap dosis *Lr/100* mengandung tidak kurang dari 200 DRT. Toksin uji dibiarkan selama beberapa bulan sebelum digunakan untuk penetapan antitoksin. Dalam waktu tersebut terjadi penurunan toksisitas dan dosis *Lr/100* kemungkinan meningkat. Bila pada pengujian terlihat bahwa dosis *Lr/100* tetap, toksin uji siap digunakan dan dapat digunakan dalam periode waktu yang lama. Lakukan penetapan dosis reaktif terendah dan dosis *Lr/100* secara periodik. Simpan toksin uji di tempat gelap pada suhu 2° - 8°. Pertahankan sterilitas dengan penambahan *toluen*

P atau bakterisida lain yang tidak menyebabkan penurunan toksisitas khas secara cepat.

Penetapan dosis uji toksin (Dosis Lr/100) Buat Larutan baku *Imunoserum Difteri BPFi* dengan pelarut yang sesuai, hingga mengandung 0,1 Unit per ml (*Larutan Baku*). Buat beberapa campuran sehingga tiap 2,0 ml campuran mengandung 1,0 ml larutan baku (0,1 Unit) dan satu dari seri volume bertingkat toksin uji. Encerkan setiap campuran dengan pelarut yang sesuai hingga volume akhir sama (2,0 ml). Biarkan campuran pada suhu ruang, terlindung cahaya, selama 15 - 60 menit dan suntikkan secara intrakutan 0,2 ml pada kulit hewan uji yang telah dicukur. Amati hewan uji selama 48 jam. Dosis uji toksin (Lr/100) adalah jumlah toksin terkecil yang terdapat dalam 0,2 ml campuran yang dapat menyebabkan lesi eritema kecil dan khas pada tempat penyuntikan.

Prosedur Encerkan toksin uji dengan pelarut yang sesuai hingga tiap 1,0 ml mengandung 12,5 kali dosis uji toksin (*Larutan toksin uji*). Buat beberapa campuran sehingga 2,0 ml tiap campuran ini mengandung 0,8 ml larutan toksin yang telah diencerkan dan satu dari seri volume bertingkat sediaan uji. Buat campuran lain sehingga tiap 2,0 ml mengandung 0,8 ml larutan toksin yang telah diencerkan dan satu dari seri volume bertingkat *Larutan baku* hingga dosis tengah volume bertingkat mengandung 0,1 Unit. Encerkan tiap campuran dengan pelarut yang sesuai hingga volume akhir sama (2,0 ml). Biarkan campuran pada suhu ruang, terlindung cahaya, selama 60 menit dan suntikkan sejumlah 0,2 ml dari setiap campuran pada hewan dengan kondisi seperti tertera pada penetapan dosis Lr/100 toksin. Amati hewan uji selama 48 jam. Campuran yang mengandung volume terbesar sediaan uji yang gagal melindungi hewan dari efek eritema toksin mengandung 0,1 Unit. Pengujian absah jika semua tempat penyuntikan campuran yang mengandung 0,8 ml atau kurang dari *Larutan baku* menunjukkan lesi eritema dan semua yang disuntik campuran yang mengandung lebih besar tidak menunjukkan lesi eritema.

IMUNOSERUM TETANUS

Antitoksin Tetanus

Tetanus Antitoxin

Imunoserum Tetanus adalah sediaan yang mengandung globulin antitoksik khas yang mempunyai kekuatan dapat menetralkan toksin *Clostridium tetani*. Potensi tidak kurang dari 1000 unit per ml untuk dosis pencegahan dan tidak kurang dari 3000 unit per ml untuk dosis pengobatan.

Baku pembanding *Imunoserum Tetanus BPFi*.

Identifikasi Dapat menetralkan secara khas toksin *Clostridium tetani*, sehingga mengurangi bahaya terhadap hewan uji yang peka.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Imunoserum*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan dengan membandingkan dosis sediaan uji dengan sediaan baku yang dapat memberikan perlindungan yang sama bagi marmut atau mencit terhadap efek paralitik dosis tertentu toksin tetanus.

Pemilihan hewan uji Jika digunakan mencit perbedaan bobot tubuh teringan dan terberat tidak lebih dari 5 g.

Pemilihan toksin uji Buat toksin tetanus dengan menumbuhkan *Clostridium tetani* dalam medium perbenihan cair selama 9 hari dan tambahkan 1 volume filtrat perbenihan steril pada 1 atau 2 volume *gliserol P*. Simpan pada suhu sedikit di bawah 0°. Toksin uji dapat dibuat dengan menambahkan sejumlah *amonium sulfat P* pada filtrat, kumpulkan endapan yang terbentuk, keringkan di atas *fosfor pentoksida P* dan gerus hingga diperoleh serbuk halus. Serbuk toksin disimpan dalam keadaan kering dalam ampul tertutup kedap atau di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan 11,2 - 18,7 mmHg. Toksin yang digunakan diperoleh dari pengujian dengan mengamati gejala paralisis tetanik yang terjadi sebagai titik akhir. Amati hewan paling sedikit dua kali sehari dan bunuh hewan segera setelah diperoleh titik akhir.

Penetapan dosis uji toksin (Dosis Lp/10) Pertama tetapkan dosis Lp/10 (*Limes Paralyticum/10*) toksin uji, yaitu jumlah toksin terkecil bila dicampur dengan 0,1 unit *Imunoserum Tetanus BPFi* dan disuntikkan secara subkutan pada mencit menimbulkan paralisis tetanik dalam waktu 4 hari. Buat larutan *Imunoserum Tetanus BPFi* dalam larutan yang sesuai hingga mengandung 0,5 unit per ml. Timbang atau ukur saksama sejumlah toksin uji, encerkan atau larutkan dalam pelarut yang sesuai. Buat beberapa campuran masing-masing mengandung 2,0 ml *Larutan baku* (setara dengan 1 unit) dan satu dari seri volume bertingkat larutan toksin dan pelarut yang sesuai hingga 5,0 ml. Diamkan campuran pada suhu ruang terlindung cahaya selama tidak kurang dari 1 jam. Kemudian suntikkan secara sub kutan 0,5 ml campuran tersebut pada satu kelompok mencit terdiri dari 6 ekor. Amati mencit selama 96 jam. **Dosis uji toksin** adalah jumlah toksin terkecil yang terdapat dalam 0,5 ml campuran yang menyebabkan paralisis tetanik meskipun sebagian telah dinetralkan oleh larutan baku, pada semua mencit yang disuntik dalam waktu 96 jam.

Prosedur Buat larutan *Imunoserum Tetanus BPFi* dengan pelarut yang sesuai hingga mengandung 0,5 unit per ml (*Larutan baku*). Ukur atau timbang saksama sejumlah toksin uji, encerkan atau larutkan dalam pelarut yang sesuai hingga mengandung 5 kali dosis uji toksin (*Larutan toksin uji*) per ml. Buat beberapa campuran sehingga masing-masing mengandung 2,0 ml *Larutan toksin uji* dan satu dari seri volume bertingkat sediaan uji dan pelarut yang sesuai hingga volume akhir 5,0 ml. Buat campuran serupa mengandung 2,0 ml *Larutan toksin uji* dan satu dari seri volume bertingkat *Larutan*

baku sehingga dosis tengah (2,0 ml) mengandung 1 unit. Biarkan campuran pada suhu ruang terlindung cahaya selama 60 menit. Kemudian suntikkan secara subkutan 0,5 ml masing-masing campuran tersebut pada setiap kelompok mencit. Amati mencit selama 96 jam. Campuran yang mengandung jumlah terbesar sediaan uji yang gagal melindungi mencit dari paralisis mengandung 1 unit. Uji tidak absah kecuali semua mencit yang disuntik dengan campuran mengandung 2,0 ml atau kurang *Larutan baku* menunjukkan paralisis dan semua hewan uji yang disuntik dengan campuran yang mengandung lebih dari 2,0 ml tidak menunjukkan paralisis. Hitung potensi sediaan uji dalam unit per ml.

LARUTAN INDIUM ¹¹¹In OKSIKUINOLIN
Indium ¹¹¹In Oxyquinoline Solution

Larutan Indium ¹¹¹In Oksikuinolin adalah larutan dalam air, steril, bebas pirogen, isotonis, sesuai untuk penandaan radioaktif sel darah, terutama leukosit dan platelet; mengandung Indium radioaktif ¹¹¹In dalam bentuk kompleks dengan 8-Hidroksikuinolin dalam jumlah berlebih. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% ¹¹¹In sebagai kompleks 8-Hidroksikuinolin yang tertera pada etiket dinyatakan dalam MBq (mCi) per ml pada waktu kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 10,0% dari radioaktivitas jumlah. Dapat mengandung natrium klorida, dapar dan surfaktan. Aktivitas jenis tidak kurang dari 1,85 gigabecquerels (50 mCi) per µg indium.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas <1171>*. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 171 keV dan 245 keV yang sama seperti pada spesimen ¹¹¹In dengan kemurnian diketahui.

Pirogen <231> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,5 dan 7,5.

Kemurnian radio nuklida Lakukan penetapan radioaktivitas masing-masing cemaran radionuklida dalam kBq per MBq (µCi per mCi) ¹¹¹In, dalam larutan menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>*.

Indium-114m Batas ^{114m}In adalah 3 kBq per MBq (3µCi per mCi) ¹¹¹In. ^{114m}In ditunjukkan dengan adanya spektrum sinar gamma khas dengan puncak energi yang jelas pada 0,192, 0,558 dan 0,725 MeV. Penetapan dilakukan menggunakan pencacah sintilasi cair sinar s dengan saluran energi tinggi diatur untuk membedakan cacahan yang timbul dari ¹¹¹In.

Seng-65 Batas ⁶⁵Zn adalah 3 kBq per MBq (3 µCi per mCi) ¹¹¹In. ⁶⁵Zn ditunjukkan dengan adanya spektrum

sinar gamma khas dengan puncak energi yang jelas pada 1,116 MeV. ⁶⁵Zn meluruh dengan waktu paro 243,9 hari.

Kemurnian radiokimia Ukur lebih kurang 100 µl, masukkan ke dalam corong pisah, encerkan dengan 3 ml larutan *natrium klorida P 0,9%*. Ekstraksi dengan 6 ml *n-oktanol P* dengan pengocokan kuat. Biarkan kedua lapisan memisah, masukkan lapisan air ke dalam tabung pencacah bersumbat yang sesuai. Masukkan lapisan organik ke dalam tabung pencacah lain. Bilas corong pisah dengan 1 ml *n-oktanol P* dan masukkan bilasan ke dalam tabung yang mengandung lapisan organik. Bilas corong pemisah dengan 5 ml *asam klorida 2 N* dan masukkan bilasan ke dalam tabung pencacah ketiga. Masukkan sumbat tabung, ukur radioaktivitas masing-masing tabung menggunakan pencacah gamma yang sesuai atau tabung pengion terkalibrasi untuk ¹¹¹In. Kemurnian radiokimia dihitung dengan rumus:

$$\left(\frac{A}{B} \right)$$

A adalah radioaktivitas lapisan organik; *B* adalah jumlah radioaktivitas lapisan organik, air dan asam. Radioaktivitas kompleks 8-hidroksikuinolin tidak kurang dari 90% dari radioaktivitas jumlah dan ada dalam lapisan organik.

Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq (mCi) per ml *Larutan Indium ¹¹¹In Oksikuinolin* menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas <1171>*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal pada suhu antara 15° dan 25°.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan dalam Injeksi*, pada penandaan juga tertera: 1) Tanggal dan waktu kalibrasi, 2) Jumlah ¹¹¹In sebagai kompleks 8-hidroksikuinolin dinyatakan dalam MBq (mCi), kadar dinyatakan dalam MBq (mCi) per ml pada saat kalibrasi, 3) Waktu kadaluarsa, 4) Pernyataan "Tidak untuk pemberian langsung; hanya diberikan sesudah sel darah ditandai, melalui injeksi intravena", 5) Pernyataan "Awas bahan radioaktif", 6) Informasi bahwa dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, 7) Waktu paro ¹¹¹In adalah 67,9 jam (2,83 hari).

INJEKSI INDIUM ¹¹¹In PENTETAT
Indium ¹¹¹In Pentetate Injection

Injeksi Indium ¹¹¹In Pentetat adalah larutan steril, isotonik, untuk pemberian intratekal, mengandung indium radioaktif (¹¹¹In) dalam bentuk kelat asam pentetat. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak

lebih dari 110,0% dari jumlah ^{111}In sebagai kompleks asam pentetat yang tertera pada etiket, dinyatakan dalam MBq (μCi atau mCi) per ml ditetapkan pada saat kalibrasi dilakukan. Radioaktivitas dalam bentuk kimia lain tidak lebih dari 10,0% radioaktivitas jumlah. Dapat mengandung natrium klorida dan dapar.

Baku pembanding Endotoksin BPF1; [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.

Identifikasi radionuklida Lakukan seperti tertera pada *Radioaktivitas* <1171>. Spektrum sinar gamma menunjukkan puncak energi utama 0,173 dan 0,247 MeV yang sama seperti pada ^{111}In yang digunakan sebagai baku dengan kemurnian diketahui.

Endotoksin bakteri Memenuhi syarat *Uji Endotoksin Bakteri* <201>. Batas kandungan endotoksin tidak lebih dari 14/V unit Endotoksin FI per ml; V adalah jumlah dosis maksimum yang dianjurkan, pada waktu kadaluarsa.

Kemurnian radionuklida Lakukan penetapan radioaktivitas tiap ketakmurnian radionuklida dalam kBq per MBq (μCi per mCi) ^{111}In dalam injeksi, menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas* <1171>.

Indium-114m Tidak lebih dari 3 kBq per MBq (3 μCi per mCi) ^{111}In . ^{114m}In dalam Injeksi ditunjukkan dengan spektrum sinar gamma yang khas dengan puncak energi utama yang jelas pada 0,192; 0,558 dan 0,724 MeV. Waktu paro ^{114m}In adalah 50 hari.

Zink-65 Tidak lebih dari 3 kBq per MBq (3 μCi per mCi) ^{111}In . ^{65}Zn dalam injeksi ditunjukkan dengan spektrum sinar gamma yang khas dengan puncak energi utama yang jelas pada 1,115 MeV. Waktu paro ^{65}Zn adalah 243,9 hari.

Kemurnian radiokimia Tidak kurang dari 90,0% radioaktivitas jumlah: harga *Rf* antara 0,8 dan 1,0. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan 2 - 5 μl Injeksi pada lebih kurang 17 mm dari tepi lempeng kaca serat mikro yang dilapisi silika gel dengan ukuran 97 mm x 65 mm, biarkan kering. Penotolan dapat diulang hingga diperoleh laju cacahan yang sesuai. Masukkan lempeng dalam bejana kromatografi menaik dengan fase gerak larutan *metanol P* (8,5 dalam 10) selama waktu yang sesuai. Angkat lempeng, keringkan dalam oven pada suhu $105^{\circ}\pm 5^{\circ}$ selama 5 menit. Tetapkan distribusi radioaktivitas dengan menatah kromatogram menggunakan detektor radiasi terkolimasi yang sesuai.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi* kecuali bahwa injeksi boleh diberikan sebelum uji sterilitas selesai, uji sterilitas harus dilakukan pada hari akhir produksi dan tidak harus memenuhi anjuran seperti tertera pada *Volume dalam wadah*.

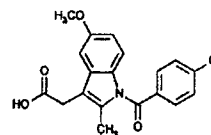
Penetapan radioaktivitas Lakukan penetapan radioaktivitas dalam MBq per ml Injeksi Indium ^{111}In Pentetat menggunakan alat pencacah yang sesuai seperti tertera pada *Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi dalam Radioaktivitas* <1171>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal.

Penandaan Kecuali pernyataan seperti tertera pada *Penandaan dalam Injeksi*, pada penandaan juga tertera: (1) Tanggal dan waktu kalibrasi, (2) Jumlah ^{111}In sebagai kompleks asam pentetat seperti tertera pada etiket, dalam total MBq (μCi atau mCi) dan kadar dalam MBq (μCi atau mCi) per ml pada saat kalibrasi, (3) Tanggal kadaluarsa, (4) Pernyataan "Awas bahan radioaktif", (5) Informasi bahwa dalam perhitungan dosis, lakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif, (6) Waktu paro ^{111}In adalah 2,83 hari.

INDOMETASIN

Indomethacin



Asam 1-(p-klorobenzoyl)-5-metoksi-2-metilindola-3-asetat [53-86-1]
 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ BM 357,79

Indometasin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, polimorf; kuning pucat hingga kuning kecoklatan; tidak berbau atau hampir tidak berbau. Peka terhadap cahaya; meleleh pada suhu lebih kurang 162° .

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding Indometasin BPF1; lakukan pengeringan dengan tekanan di bawah 5 mmHg, pada suhu 100° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Indometasin BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 40.000) dalam larutan *asam klorida metanol 0,1 N*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Indometasin BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pola difraksi sinar-X seperti tertera pada *Difraksi sinar-X <811>* sesuai dengan *Indometasin BPF1*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat larutan *natrium fosfat monobasa 0,01 M* dan *natrium fosfat dibasa 0,01 M* dalam campuran *asetonitril P-air* (lebih kurang 1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg 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. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 500 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, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$ dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Indometasin 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 tidak tembus cahaya.

KAPSUL INDOMETASIN Indomethacin Capsule

Kapsul Indometasin mengandung Indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembandingan Indometasin BPF1; Lakukan pengeringan pada tekanan lebih kecil dari 5 mmHg, pada suhu 100° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg dengan 10 ml *aseton P* selama lebih kurang 2 menit, saring. Masukkan 5 ml filtrat ke dalam labu bersumbat, tambahkan 20 ml air dan kocok selama lebih kurang 2 menit hingga terbentuk endapan dan menghablur. Saring dan kumpulkan hablur. Keringkan hablur di udara, kemudian keringkan pada tekanan lebih kecil dari 5 mmHg pada suhu 100° selama 2 jam; spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Indometasin BPF1* yang telah dihablurkan kembali dengan cara sama dari larutan 25 mg per 5 ml *aseton P*.

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Indometasin BPF1* dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Kocok sejumlah isi kapsul setara dengan 25 mg indometasin dalam 25 ml *metanol P*, saring.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P* (4:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*, keringkan dengan aliran udara. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: intensitas dan harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 750 ml campuran *Dapar fosfat* pH 7, 2-air (1:4)

Alat tipe I: 100 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{16}ClNO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Indometasin BPF1* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80,0% (Q) $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFi*, larutkan dalam campuran *metanol P-dapar fosfat pH 7,0* (1:1) hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan uji Masukkan isi 1 kapsul ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml air dan biarkan selama 10 menit, kocok sesekali. Tambahkan 60 ml *metanol P*, kocok selama 10 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sentrifus. Encerkan sejumlah larutan jernih secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan campuran *metanol P-Dapar fosfat pH 7,0* (1:1) hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm terhadap blangko campuran *metanol P-dapar fosfat pH 7,0* (1:1). Hitung jumlah dalam mg indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah Indometasin dalam mg per kapsul seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Indometasin BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar indometasin dalam µg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah per kapsul yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Indometasin BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dalam 2 ml *metanol P* dan encerkan dengan *dapar fosfat pH 7,2* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ke dalam corong pisah dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 25 ml *diklorometan P*. Saring ekstrak melalui kapas, kumpulkan filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, bilas penyaring dengan *diklorometan P* dan encerkan dengan *diklorometan P* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 31 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 25 mg indometasin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 2 ml *metanol P*, kocok selama 10 menit, encerkan dengan *dapar fosfat pH 7,2* sampai tanda. Masukkan lebih kurang 50 ml ke dalam tabung sentrifuga dan sentrifus selama 15 menit. Pipet 25 ml beningan ke dalam corong pisah 125 ml dan ekstraksi tiga kali tiap kali dengan 25 ml *diklorometan P*. Saring ekstrak

melalui kapas ke dalam labu tentukur 100-ml, cuci penyaring dengan *diklorometan P*, encerkan dengan *diklorometan P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm terhadap blangko *diklorometan P*. Hitung jumlah dalam mg indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dalam kapsul dengan rumus:

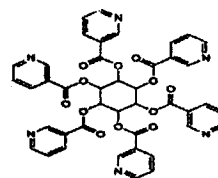
$$0,8C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Indometasin BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INOSITOL NIKOTINAT

Inositol Nicotinate



meso-Inositol heksanikotinat [6556-11-2]

$C_{42}H_{30}N_6O_{12}$

BM 810,7

Inositol Nikotinat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{42}H_{30}N_6O_{12}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam aseton dan dalam eter; agak larut dalam kloroform; larut dalam asam mineral encer.

Baku pembanding *Inositol Nikotinat BPFi*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Inositol Nikotinat BPFi*.

B. Larutkan dan encerkan 50 mg dalam *asam klorida 1 N* hingga 100 ml. Pipet 5 ml larutan dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Serapan larutan pada panjang gelombang antara 230 dan 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada 261 nm, serapan pada 261 nm lebih kurang 0,88.

C. Panaskan sejumlah zat dengan *natrium karbonat anhidrat P* sebanyak 4 kali bobot zat: terjadi bau khas piridin.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 5,0% dalam *asam sulfat 1 N*.

Warna dan Akromisitas <1291>Metode III Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V6*; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 5,0% dalam *asam sulfat 1 N*.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap menggunakan lebih kurang 1,0 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida Tidak lebih dari 350 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Klorida* dalam *Klorokuin Sulfat* menggunakan larutan uji yang dibuat dengan melarutkan 140 mg dalam jumlah secukupnya *asam nitrat 2 N* dan encerkan dengan air hingga 16 ml.

Logam berat <371> Metode IV Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 4 g zat dan 4 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj) sebagai pembanding.

Asam nikotinat bebas Pada 1 g zat tambahkan 75 ml air, kocok selama 15 menit dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,02 N LV* menggunakan indikator *fenolftalein LP*: diperlukan tidak lebih dari 0,8 ml *natrium hidroksida 0,02 N LV* untuk memperoleh warna merah muda pertama.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>* dengan cara dua dimensi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 5%.

Enceran larutan uji I Pipet sejumlah volume *Larutan uji*, encerkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 0,075%.

Enceran larutan uji II Pipet sejumlah volume *Larutan uji*, encerkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 0,050%.

Fase gerak 1 Campuran *kloroform P-metanol P* (90:10).

Fase gerak 2 Campuran *etil asetat P-asam glasial P-etanol P-air* (50:5:5:5).

Prosedur Totolkan 5 µl *Larutan uji* pada pojok sebelah kanan lempeng kromatografi *silika gel GF 254*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak 1* hingga merambat 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak 1* menguap. Pada eluasi kedua, putar lempeng ke kanan 90°, totolkan secara terpisah masing-

masing 5 µl *Enceran larutan uji I* dan *Enceran larutan uji II* pada dasar lempeng sebelah kanan, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak 2*. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak 2* dan amati dibawah cahaya ultraviolet 254 nm: bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji I* dan tidak lebih dari satu bercak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji II*.

Aseton

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *butana-2-on P*, larutkan dalam *dimetilformamida P* hingga kadar 0,020%.

Larutan 1 Ukur saksama sejumlah volume *aseton P*, encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar 0,020%.

Larutan 2 Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu bersumbat rapat yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *dimetilformamida P* dan panaskan di atas tangas air hingga larut, dinginkan.

Larutan 3 Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu bersumbat rapat yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, panaskan di atas tangas air hingga larut, dinginkan.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan 1*, *Larutan 2* dan *Larutan 3* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan kolom kaca 1,5 m x 4 mm berisi 10% *polietilen glikol 1000 P* pada partikel penyangga diatome tercuci asam dan tersilanisasi. Pertahankan kolom pada suhu 60°. Perbandingan luas puncak *aseton* terhadap luas puncak *baku internal* dari *Larutan 3* tidak lebih besar dari perbandingan luas puncak *aseton* terhadap *baku internal Larutan 1*.

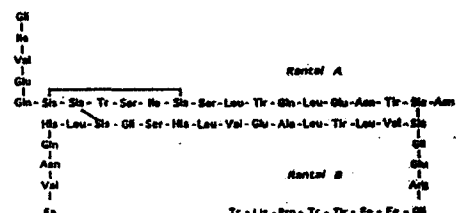
Penetapan kadar Metode 1 Lakukan *Titrisi Bebas Air <681>*, menggunakan 200 mg zat dan indikator *1-naftobenzein LP*.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 13,51 mg C₄₂H₃₀N₆O₁₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INSULIN

Insulin



Insulin (manusia) [11061-68-0]
C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆

BM 5807,6

Insulin adalah protein yang mempunyai struktur seperti hormon anti diabetes yang dihasilkan oleh pankreas manusia. Dibuat dengan cara modifikasi enzimatis insulin atau dengan cara teknologi rekombinan asam deoksi ribonukleat (DNA) dalam mikroorganisme, diikuti dengan cara pemurnian yang sesuai. Jika insulin dibuat dengan teknologi rekombinan DNA, pembuatan didasarkan pada sistem vektor-inang yang telah disetujui. Insulin dibuat dalam kondisi yang dirancang untuk mengurangi kontaminasi mikroba. Insulin mengandung tidak kurang dari 26 unit per mg dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter; larut dalam larutan encer asam-asam mineral dan larutan alkali hidroksida diikuti dengan penguraian.

Baku pembanding *Insulin BPFi*; *Insulin Sapi BPFi*.

Identifikasi

A. Menyebabkan penurunan glukosa darah jika disuntikkan seperti tertera pada *Penetapan potensi*.

B. Dalam uji *Protein sejenis* pita utama dalam gel dari larutan (6) sesuai dengan pita utama dalam gel dari larutan (5).

C. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Suntikkan secara terpisah 50 µl larutan dalam *asam klorida 0,05 M* yang mengandung (1) 0,05% zat uji, (2) 0,05% *Insulin BPFi* dan (3) 0,05% *Insulin Sapi BPFi* dan 0,05% *Insulin BPFi* ke dalam kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 280 nm, kolom baja tahan karat 4,6 mm x 25 cm, berisi penyangga dengan ukuran partikel 5 µm (yang sesuai adalah ultra sphere ODS) dan pertahankan suhu kolom pada 45°. Gunakan *asetonitril fosfat P* sebagai fase gerak dengan laju alir 1 ml per menit. Waktu retensi puncak utama kromatogram larutan (1) sesuai dengan puncak utama kromatogram larutan (2). Uji tidak absah kecuali jika faktor simetri dari puncak utama adalah antara 0,8 dan 2,0 dan efisiensi kolom yang ditetapkan menggunakan puncak utama kromatogram larutan (2) tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis per meter dan puncak dalam kromatogram larutan (3) yang sesuai dengan puncak kromatogram larutan (2) terpisah nyata dari 4 puncak tambahan dalam kromatogram.

Serapan cahaya Serapan larutan 0,05% dalam *asam klorida 0,01 N* menunjukkan maksimum pada 276 nm, dan serapan 0,48 sampai 0,56.

Protein sejenis Lakukan penetapan dengan Metode II untuk *Elektroforesis gel poliakrilamida* seperti tertera pada *Elektroforesis <831>*. Gunakan lima larutan *Insulin BPFi* dalam 0,1 ml *Dapar untuk contoh* yang

mengandung (1) 0,50 µg; (2) 1,0 µg; (3) 3,0 µg; (4) 5,0 µg dan (5) 100 µg dan dua larutan zat uji dalam 0,1 ml *Dapar untuk contoh* yang mengandung (6) 100 µg dan (7) 500 µg. Masukkan masing-masing larutan ke dalam tabung gel. Setelah elektroforesis dan pewarnaan, amati gel pada penyinaran dengan cahaya redup. Pita dalam gel dari larutan (6) yang sesuai dengan pita pertama setelah pita utama dalam gel dari larutan (5) (*insulin arginin* dan *etil ester insulin*), tidak lebih intensif dari pita utama dalam gel dari larutan (3). Pita dalam gel dari larutan (7) yang sesuai dengan pita kedua setelah pita utama dalam gel dari larutan (5) (*proinsulin*) tidak lebih intensif dari pita utama dalam gel dari larutan (1). Uji tidak absah kecuali jika dapat dideteksi pita dalam gel dari larutan (1) dan terjadi gradasi intensitas pewarnaan dalam gel dari larutan (1) sampai larutan (4).

Protein bobot molekul lebih tinggi Lakukan *Kromatografi eksklusi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*, menggunakan kolom yang dikondisikan dengan *asam asetat 1 M*. Teteskan 0,4 ml larutan 5% dalam *asam asetat 1 M* per sentimeter persegi luas melintang kolom. Lakukan kromatografi menggunakan (a) kolom kromatografi dengan panjang tidak kurang dari 60 cm dan diameter dalam tidak kurang dari 9 mm berisi dekstran dengan ikatan melintang yang sesuai untuk fraksinasi protein dengan rentang bobot molekul dari 1500 - 30.000 (misalnya sephadex G50-SF), (b) *asam asetat 1 M* sebagai fase gerak dengan laju alir 7 ml per cm² luas melintang per jam dan (c) panjang gelombang deteksi 276 nm. Jumlah luas puncak sebelum puncak utama tidak lebih besar dari 1% dari jumlah luas puncak dalam kromatogram.

Zink Tidak lebih dari 1,0% zink, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Buat larutan 0,2% dalam *asam klorida 0,01 N*. Jika perlu encerkan hingga kadar yang sesuai (misalnya: 0,4 sampai 1,6 bpj Zn) dengan *asam klorida 0,01 M*. Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri Atom: Emisi dan Serapan* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*. Ukur serapan pada panjang gelombang 213,9 nm menggunakan lampu tabung katoda zink sebagai sumber cahaya dan nyala udara asetilen dengan komposisi yang sesuai. Gunakan enceran *Larutan zink ASp* seperti tertera pada *Spektrofotometri Atom: Emisi dan serapan dalam Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>* dalam *asam klorida 0,01 M* yang mengandung 0,10; 0,40; 1,00; 1,20 dan 1,60 bpj zink.

Nitrogen <581> Metode IV Antara 14,5% - 16,5%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan 12 - 20 mg zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 105° dan tekanan 15 mmHg selama 24 jam, menggunakan 200 mg zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 2,0% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Insulin* <161>. Perkiraan potensi tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 125% dari potensi yang tertera pada etiket. Batas kesalahan fidusial tidak kurang dari 80% dan tidak lebih dari 125% dari potensi yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kedap udara, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih dari -20°.

INJEKSI INSULIN NETRAL Neutral Insulin Injection

Injeksi Insulin Netral adalah larutan steril insulin atau insulin sapi. Injeksi insulin dibuat dengan melarutkan insulin dalam larutan asam klorida encer.

Pemerian Larutan tidak berwarna bebas dari kekeruhan dan bahan asing; selama penyimpanan sesepora sedimen yang sangat halus dapat mengendap.

Baku pembanding *Insulin BPFi; Insulin Sapi BPFi*.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan secara terpisah 50 µl larutan dalam *asam klorida 0,05 M* yang mengandung (1) zat uji 26 unit per 2 ml. (2) 0,05% *Insulin Sapi BPFi*, (3) 0,05% *Insulin BPFi*, (4) campuran 0,05% *Insulin BPFi* dan 0,05% *Insulin Sapi BPFi*, ke dalam kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 280 nm, kolom baja tahan karat 25 cm x 4,6 mm; berisi penyangga dengan ukuran 5 µm (yang sesuai adalah *Ultrasphere ODS*) dan pertahankan suhu kolom pada 45°. Gunakan *asetonitrilfosfat LP* sebagai *Fase gerak* dengan laju alir 1 ml per menit. Pada kromatogram larutan (2) puncak utama adalah puncak insulin sapi. Untuk sediaan yang dibuat dari insulin sapi, puncak utama larutan (1) sesuai dengan puncak utama larutan (2). Kecuali dinyatakan lain puncak utama larutan (1) sesuai dengan puncak utama larutan (3). Uji tidak absah kecuali jika (a) faktor simetri dari puncak utama adalah antara 0,8 dan 2,0. (b) efisiensi kolom yang ditetapkan menggunakan puncak utama kromatogram larutan (2) tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis per meter dan puncak kromatogram dari larutan (4) sesuai dengan puncak utama kromatogram larutan (3) terpisah nyata dari 4 puncak tambahan dalam kromatogram.

pH <1071> Antara 6,6 dan 8,0.

Zink total Tidak lebih dari 40,0 µg per 100 unit Insulin FI; lakukan penetapan sebagai berikut: ke dalam sejumlah volume injeksi setara dengan 200 unit Insulin FI tambahkan

air hingga volume 20 ml dan tetapkan kandungan zink dengan *Spektrofotometri Atom: Emisi dan Serapan* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur serapan pada panjang gelombang 214 nm menggunakan *Larutan Zink ASp* seperti tertera pada *Spektrofotometri Atom: Emisi dan serapan* dalam *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Protein sejenis Lakukan penetapan seperti tertera pada *Protein Sejenis* dalam *Insulin* dengan menggunakan larutan (6). Beku keringkan sejumlah volume injeksi setara dengan 26 unit dan larutkan dalam *Dapar untuk contoh* dan larutan (7) dibuat sesuai dengan larutan (6) tetapi mengandung setara dengan 130 unit.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Insulin* <161>. Perkiraan potensi tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 111% dari potensi yang tertera pada etiket. Batas keyakinan tidak kurang dari 80% dan tidak lebih dari 125% dari potensi yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Injeksi insulin dosis ganda dalam wadah kaca Tipe I, disimpan pada suhu antara 2° - 8°; tidak boleh membeku, dalam kondisi ini potensi dapat bertahan tidak kurang dari 2 tahun.

IODUM Iodine

Iodum [7553-56-2]

I

BA 126,90

Iodum mengandung tidak kurang dari 99,8% dan tidak lebih dari 100,5% I.

Pemerian Keping atau granul; berat; hitam keabu-abuan; bau khas; berkilau seperti metal.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam karbon disulfida, dalam kloroform, dalam karbon tetraklorida dan dalam eter; larut dalam etanol dan dalam larutan iodida; agak sukar larut dalam gliserin.

Identifikasi

A. Larutan dalam *kloroform P* (1 dalam 1000), dalam *karbon tetraklorida P* dan dalam *karbon disulfida P* berwarna lembayung.

B. Pada larutan jenuh, tambahkan *kanji-kalium iodida LP*; terjadi warna biru. Bila campuran dididihkan warna akan hilang, tetapi timbul lagi setelah campuran dingin, kecuali dididihkan dalam waktu lama.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g zat dalam cawan porselen yang telah ditara, panaskan di atas tangas uap hingga

iodum habis menguap dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Klorida atau bromida Tidak lebih dari 0,028%, dihitung sebagai klorida; lakukan penetapan sebagai berikut: Gerus 250 mg serbuk halus dengan 10 ml air, saring. Tambahkan tetes demi tetes *asam sulfit bebas klorida P*, yang telah diencerkan dengan beberapa bagian volume air, hingga warna iodum benar-benar hilang. Tambahkan 5 ml *amonium hidroksida 6 N*, kemudian 5 ml *perak nitrat LP* sedikit demi sedikit. Saring, asamkan filtrat dengan *asam nitrat P*; larutan yang terjadi tidak lebih keruh dari larutan perbandingan yang dibuat dengan jumlah pereaksi yang sama, ditambah dengan 0,10 ml *asam klorida 0,020 N*, tanpa penambahan *asam sulfit P*.

Penetapan kadar Serbukkan dan timbang saksama lebih kurang 500 mg zat dalam labu bersumbat kaca yang telah ditara, tambahkan 1 g *kalium iodida P* yang dilarutkan dalam 5 ml air. Encerkan dengan air hingga lebih kurang 50 ml, tambahkan 1 ml *asam klorida 3 N*. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, menggunakan 3 ml indikator *kanji LP*.

Tiap ml *natrium tiosulfat 0,1 N*
setara dengan 12,69 mg I

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

IODUM TINGTUR

Iodine Tincture

Tingtur Iodum mengandung iodum, I, tidak kurang dari 1,8% dan tidak lebih dari 2,2%, serta mengandung natrium iodida, NaI, tidak kurang dari 2,1% dan tidak lebih dari 2,6%. Tingtur Iodum dapat dibuat dengan melarutkan 20 g *iodum P* dan 24 g *natrium iodida P* dalam 500 ml *etanol P* kemudian tambahkan air hingga 1000 ml.

Pemerian Cairan; jernih, berwarna coklat kemerahan; berbau iodum dan etanol.

Identifikasi

A. Tambahkan 1 tetes ke dalam campuran 1 ml *kanji LP* dan 9 ml air; terjadi warna biru tua.

B. Uapkan beberapa ml di atas tangas uap hingga kering; residu menunjukkan reaksi nyala pada uji *Natrium* dan reaksi *Iodida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kandungan etanol <1041> Antara 44,0% dan 50,0% C₂H₅OH.

Penetapan kadar iodum Pipet 10 ml zat ke dalam labu 500 ml bersumbat kaca, tambahkan 10 ml air dan titrasi

dengan *kalium arsenit 0,1 N LV* dengan menambahkan 3 ml *kanji LP* sebagai indikator pada saat mendekati titik akhir.

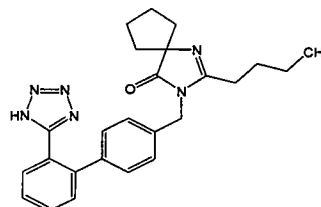
Tiap ml *kalium arsenit 0,1 N*
setara dengan 12,69 mg I

Penetapan kadar natrium iodida Pada larutan yang telah dititrasi yang diperoleh dari *Penetapan kadar iodum*, tambahkan 25 ml *asam klorida P*, dinginkan sampai suhu ruang, tambahkan 5 ml *kloroform P* dan titrasi dengan *kalium iodat 0,05 M LV* hingga warna ungu dalam kloroform hilang. Tambahkan *kalium iodat 0,05 M* tetes demi tetes sambil dikocok kuat-kuat dan terus menerus. Biarkan campuran selama 5 menit. Bila lapisan kloroform berwarna ungu, lanjutkan titrasi. Selisih antara jumlah ml *kalium iodat 0,05 M* dan jumlah ml *kalium arsenit 0,1 N* yang digunakan dikalikan dengan 14,99 menunjukkan jumlah mg NaI dalam volume yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

IRBESARTAN

Irbesartan



2-Butil-3-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)benzil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-on. [138402-11-6]
C₂₅H₂₈N₆O BM 428,53

Irbesartan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₅H₂₈N₆O, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol dan dalam metilen klorida; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Irbesartan BPFi*, tidak boleh dikeringkan. *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFi*, [Asam 1-pentanoilamino-siklopentanakarboxilat [2'-(1H-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil)-amid] (C₂₅H₃₀N₆O₂ BM 446,54).

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Irbesartan BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium hidroksida 0,1 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor konduktimetri dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L31*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 3,2 dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Lakukan seperti 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 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 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 *trietilamin 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 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 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°.

TABLET IRBESARTAN

Irbesartan Tablet

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 pada *Irbesartan BPFi*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti 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 alikuot 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:

$$1000 \left(\frac{A_U}{A_S} \right) \left(\frac{C_S}{L} \right) 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 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 trietilamin 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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak irbesartan dan puncak senyawa sejenis *A* irbesartan tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 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:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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.

TABLET IRBESARTAN DAN HIDROKLOROTIAZID Irbesartan and Hydrochlorothiazide Tablet

Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazid mengandung Irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$ dan Hidroklorotiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, 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. *Hidroklorotiazid BPFi*, lakukan pengeringan pada suhu 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 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 hidroklorotiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) alikuot yang telah disaring dan larutan baku *Irbesartan BPFi* dan *Hidroklorotiazid BPFi* dalam media yang sama. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$ dan hidroklorotiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, 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 tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan trietilamin Tambahkan 1 ml trietilamin P ke dalam 1000 ml air, campur, atur pH hingga 3,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran *Larutan trietilamin-asetonitril P* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Hidroklorotiazid BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 25 J mg *Irbesartan BPFi* yang telah ditimbang saksama [J adalah perbandingan bobot dalam mg antara irbesartan dan hidroklorotiazid

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 hidroklorotiazid, 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak hidroklorotiazid dan puncak irbesartan tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

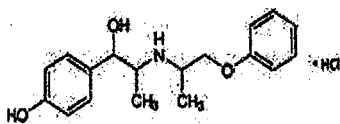
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah masing-masing dalam mg irbesartan, C₂₅H₂₈N₆O dan hidroklorotiazid, C₇H₈ClN₃O₄S₂ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Irbesartan BPFi atau Hidroklorotiazid BPFi 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.

ISOKSUPRIN HIDROKLORIDA Isoxsuprine Hydrochloride



(±)-(αR*)-p-Hidroksi-α-[(1S*)-1-[[1S*)-1-metil-2-fenoksi-etil]amino]etil]benzil alkohol hidroklorida [579-56-6; 34331-89-0]

C₁₈H₂₃NO₃.HCl

BM 337,84

Isoxsuprin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₁₈H₂₃NO₃.HCl dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa pahit. Melebur pada suhu lebih kurang 200° disertai penguraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding Isoxsuprin Hidroklorida BPFi; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan.

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 Isoxsuprin Hidroklorida BPFi.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Isoxsuprin Hidroklorida BPFi.

C. Pada 1 ml larutan (1 dalam 100), yang jika perlu dipanaskan, tambahkan 3 ml larutan natrium nitrit P dalam asam sulfat 2N (1 dalam 15). Tambahkan amonium hidroksida P tetes demi tetes: terbentuk endapan kuning yang larut pada penambahan larutan natrium hidroksida P (1 dalam 5).

D. Pada 1 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 ml larutan asam fosfomolibdat P (1 dalam 100); terbentuk endapan kuning pucat hingga putih.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih 20 bpj. Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, masukkan ke dalam vial, tambahkan 1 ml N-trimetilsililimidazol P, panaskan pada suhu 65° selama 10 menit. Tambahkan 5 ml isooktana P, cuci dengan 3 ml air dan biarkan lapisan memisah.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kaca 2,0 m x 0,3 cm berisi bahan pengisi 3% fase cair G2 pada partikel penyangga S1A. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada 250°, 250° dan 215°. Gunakan nitrogen P sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 ml per menit.

Prosedur Suntikkan 2 µl larutan isooktana, atur alat hingga diperoleh puncak utama dengan respons skala

penyawa sejenis dengan rumus:

$$100 \left(\frac{A}{B} \right)$$

A adalah jumlah luas semua puncak selain puncak utama yang telah dikoreksi; *B* adalah jumlah luas puncak utama dan puncak lain selain puncak utama yang telah dikoreksi.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosuprin Hidroklorida BPFi*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang antara 269 dan 300 nm terhadap blanko air. Hitung dalam mg isosuprin hidroklorida, $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$, dengan rumus:

$$C \left(\frac{A_{U269} - A_{U300}}{A_{S269} - A_{S300}} \right)$$

C adalah kadar *Isosuprin Hidroklorida BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*: *A_u* dan *A_s*, berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 269 dan 300 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI ISOKSUPRIN HIDROKLORIDA

Isoxsuprine Hydrochloride Injection

Injeksi Isosuprin Hidroklorida adalah larutan steril isosuprin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung isosuprin hidroklorida, $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosuprin Hidroklorida BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFi* [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Ke dalam corong pisah 60 ml, masukkan 10 ml larutan dapar pH 9,0 (campur sejumlah volume sama kalium fosfat monobasa 0,1 M dan natrium hidroksida 0,1 N, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan salah satu larutan di atas), tambahkan 1 ml injeksi, campur. Tambahkan 2 ml kloroform P, kocok kuat selama 1 menit, saring ekstrak kloroform melalui segumpal kapas, campur filtrat dengan 500 mg kalium bromida P. Uapkan kloroform, masukkan dengan hati-hati residu ke dalam labu vakum kecil. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isosuprin Hidroklorida BPFi* yang diperlakukan sama.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 35,70 unit Endotoksin FI per mg zat.

pH <1071> Antara 4,9 dan 6,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Dapar sitrat pH 4,0 Campur sejumlah volume sama asam sitrat 0,5 M dan natrium sitrat 0,5 M. Atur pH hingga 4,0±0,2 dengan penambahan salah satu larutan di atas.

Campuran pelarut Kocok 40 ml eter P, 160 ml isooktana P dan 10 ml air dalam corong pisah, buang lapisan air dan lewatkan lapisan pelarut melalui segumpal kapas besar untuk menghilangkan sisa air.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Isosuprin Hidroklorida BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan asam sulfat 2 N sampai tanda dan campur. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan asam sulfat 2 N sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung 80 µg *Isosuprin Hidroklorida BPFi*.

Kolom kromatografi Lakukan dengan cara *Kromatografi kolom partisi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Isi tabung kromatografi dengan dua lapis bahan pengisi. Lapisan bawah adalah campuran 2 g *Penyangga padat* dan 1 ml *Dapar sitrat pH 4,0*. Lapisan atas adalah campuran seperti tertera pada *Larutan uji*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 4 mg isosuprin hidroklorida, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 1 ml *dimetil sulfoksida P*, diamkan lebih kurang 10 menit dan sesekali digoyang. Tambahkan 1 ml *Dapar sitrat pH 4,0* dan 3 g *Penyangga padat*, campur seperti tertera pada *Kolom kromatografi* dan masukkan ke dalam kolom. Lewatkan 75 ml *Campuran pelarut* melalui kolom dan buang eluat. Eluasi kolom dengan larutan yang dibuat dari campuran 0,2 ml *bis(2-etil heksil) asam fosfat P* dengan 75 ml *Campuran pelarut*, kumpulkan eluat dalam corong pisah 125 ml. Ekstraksi eluat dua kali, tiap kali dengan 20 ml asam sulfat 2 N. Masukkan ekstrak ke

dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda.

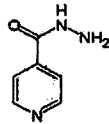
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm, gunakan *Campuran pelarut* sebagai blangko yang dilewatkan melalui kolom. Hitung jumlah dalam mg isoksuprin hidroklorida, $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$0,05 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Isoksuprin Hidroklorida BPFi* dalam μg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

ISONIAZID Isoniazid



Asam isonikotinat hidrazida [54-85-3]
 $C_6H_7N_3O$

BM 137,14

Isoniazid mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_7N_3O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih atau tidak berwarna; tidak berbau, perlahan-lahan dipengaruhi oleh udara dan cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform dan eter.

Baku pembanding *Isoniazid BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

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 *Isoniazid BPFi*.

B. Masukkan lebih kurang 50 mg zat ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan air sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda; spektrum serapan ultraviolet larutan

menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Isoniazid BPFi*.

Jarak lebur <1021> Antara 170° dan 173° .

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih 20 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali dari yang ditetapkan.

Penetapan kadar

Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 4,4 g *natrium dokusat P* dalam 600 ml *metanol P*, tambahkan 400 ml air, atur hingga pH 2,5 dengan *asam sulfat 2 N*. Jika perlu lakukan *penyesuaian menurut Kesesuaian* sistem seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isoniazid BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 16 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. efisiensi kolom dihitung dari puncak isoniazid tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg isoniazid, $C_6H_7N_3O$, dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Isoniazid BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET ISONIAZID
Isoniazid Tablet

Tablet Isoniazid mengandung Isoniazid, C₆H₇N₃O, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Isoniazid BPF1; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi isoniazid dalam *Larutan uji* sesuai *Larutan baku* diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg isoniazid ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan air sampai tanda dan saring. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi B* dalam Isoniazid, mulai dari "Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml".

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₆H₇N₃O, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku Isoniazid BPF1* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₆H₇N₃O, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet yang telah diserbukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan 200 ml air, kocok secara mekanik selama 30 menit, tambahkan air sampai tanda. Saring dan buang 20 ml filtrat pertama. Jika perlu encerkan bertahap sejumlah filtrat dengan campuran asam klorida 0,1 N-air (3 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml. Timbang saksama sejumlah Isoniazid BPF1 dan perlakukan sama seperti larutan di atas. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum 263 nm terhadap blanko air. Hitung jumlah dalam mg isoniazid, C₆H₇N₃O, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah isoniazid dalam tablet yang tertera pada etiket, dalam mg; *C* adalah kadar Isoniazid BPF1 dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar isoniazid dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan besarnya faktor pengenceran; *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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan dapar Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,1 M, atur pH hingga 6,9 dengan penambahan natrium hidroksida 10 N, tambahkan trietanolamin secukupnya hingga diperoleh larutan dengan kadar trietanolamin 0,2 M, campur.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar-metanol P* (95:5) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Isoniazid BPF1, larutkan dalam *Fase gerak* jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 32 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40 ml *Fase gerak* dan sonikasi selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan sentrifus selama 5 menit.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm dan berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 2,35; efisiensi kolom tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

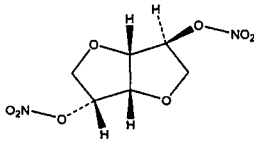
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg isoniazid, C₆H₇N₃O, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar Isoniazid 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.

ISOSORBID DINITRAT ENCER Diluted Isosorbide Dinitrate



1,4:3,6-Dianhidro-D-glusitol dinitrat [87-33-2]
 $C_6H_8N_2O_8$ BM 236,14

Isosorbid Dinitrat Encer adalah campuran kering lebih kurang 25% isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, dengan laktosa, manitol atau zat tambahan lain yang inert untuk keamanan penggunaan. Dapat mengandung hingga 1,0% penstabil yang sesuai, seperti amonium fosfat. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_6H_8N_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Biasanya mengandung lebih kurang 25% isosorbid dinitrat.

[Perhatian Hati-hati, dalam penanganan isosorbid dinitrat yang tidak diencerkan, karena sangat mudah meledak dan dapat meledak pada benturan atau panas berlebih. Dalam jumlah sedikitpun harus diisolasi.]

Pemerian Serbuk; putih gading; tidak berbau.

Baku pembanding Isosorbid Dinitrat Encer BPF1; campuran 25% isosorbid dinitrat dan manitol P; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah zat uji setara dengan lebih kurang 50 mg isosorbid dinitrat ke dalam penyaring kaca masir berpori sedang, alirkan aseton P, tiga kali, tiap kali sejumlah 5 ml. Uapkan kumpulan ekstrak pada suhu tidak lebih dari 35°, dengan mengalirkan udara secara hati-hati dan keringkan residu dalam hampa udara di atas kalsium klorida P pada suhu ruang selama 16 jam; spektrum serapan inframerah larutan residu dalam kloroform P (1 dalam 40), menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti larutan residu dari Isosorbid Dinitrat Encer BPF1.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas kalsium klorida P pada suhu ruang selama 16 jam.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti 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 awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti 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 enceran 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 yang baru dibuat setara dengan 30 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Lanjutkan penyiapan seperti tertera pada Larutan baku, mulai dari "tambahkan lebih kurang 30 ml Fase gerak".

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: 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, rekam kromatogram dan 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 BPFi* 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 rapat.

TABLET ISOSORBID DINITRAT Isosorbide Dinitrate Tablet

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 BPFi*; [Catatan Baku pembanding berikut adalah Campuran yang mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol.] [Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.] Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih.

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 *n-heksan 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 inframerah sejumlah residu dalam *kloroform P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti larutan residu dari *Isosorbid Dinitrat Encer BPFi* yang dipelakukan 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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) alikuot jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan *Larutan baku Isosorbid Dinitrat Encer BPFi* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_6H_8N_2O_8$, yang terlarut dengan membandingkan respons puncak alikuot 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar asetat, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 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 BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak isosorbid dinitrat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET LEPAS LAMBAT ISOSORBID DINITRAT Isosorbide Dinitrate Extended-Release Tablet

Tablet Lepas Lambat 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; [Catatan Baku pembanding berikut adalah Campuran yang mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol.] [Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.] Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih.

Identifikasi Lakukan seperti pada uji Identifikasi dalam Tablet Isosorbid Dinitrat. Jika diperlukan pemisahan zat pengganggu, gunakan teknik sebagai berikut: masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg isosorbid dinitrat ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca, tambahkan 10 ml larutan natrium hidroksida P (1 dalam 250), kocok sampai semua serbuk terbasahi, tambahkan 15 ml n-heksan P dan kocok. Sentrifus dan pindahkan lapisan atas ke dalam gelas piala. Masukkan ke dalam lemari pembeku pada suhu lebih kurang -14°, setelah 30 menit lakukan penyaringan dalam lemari pembeku menggunakan corong bertangkai pendek melalui kapas yang sebelumnya telah dicuci dengan kloroform P dan dikeringkan, tampung filtrat dalam gelas piala. Uapkan pelarut dan keringkan residu dalam hampa udara di atas kalsium klorida P selama 16 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang telah dilarutkan dalam 0,4 ml kloroform P menggunakan sel 0,1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Isosorbid Dinitrat Encer BPF1. Puncak-puncak utama pada bilangan gelombang lebih kurang 1650 cm⁻¹, 1284 cm⁻¹ dan 1275 cm⁻¹ (doublet), 1106 cm⁻¹, dan 844 cm⁻¹.

Disolusi<1231>

UJI 1

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1, 2, 4 dan 6 jam.

Lakukan penetapan jumlah C₆H₈N₂O₈ yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar pH 3,0 Timbang lebih kurang 6,6 g amonium sulfat P dan tambahkan ke dalam 500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam sulfat 1 N.

Fase gerak Buat campuran metanol P-Dapar pH 3,0 (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Isosorbid Dinitrat Encer BPF1, larutkan dalam Media disolusi hingga kadar seperti Larutan uji.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV dan kolom 25 cm x 5 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti

tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 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, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah isosorbid dinitrat, C₆H₈N₂O₈, yang terlarut.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada Tabel penerimaan 2 dalam uji Disolusi <1231>. Persentase jumlah C₆H₈N₂O₈ yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan tabel di bawah ini.

| Waktu (jam) | Jumlah terlarut |
|-------------|-----------------------|
| 1 | antara 15% dan 30% |
| 2 | antara 50% dan 70% |
| 4 | antara 65% dan 85% |
| 6 | tidak kurang dari 75% |

UJI 2

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi Uji Disolusi 2, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 untuk jam pertama; 900 ml cairan usus buatan tanpa enzim pH 7,5 untuk jam berikutnya.

Alat tipe 2: 50 rpm, dengan "sinker" berbentuk spiral.

Waktu: 1, 3, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah C₆H₈N₂O₆ yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Isosorbid Dinitrat Encer.

Larutan baku Buat dua larutan, dalam masing-masing Media disolusi. Timbang saksama sejumlah Isosorbid Dinitrat Encer BPF1, larutkan dalam Media disolusi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan masing-masing Media disolusi hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Saring 5 ml alikuot melalui penyaring dengan porositas 10 µm. Alikuot yang diambil pada jam ke-3 dan 6, ganti dengan Media disolusi.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Isosorbid Dinitrat Encer. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase kumulatif isosorbid dinitrat, C₆H₈N₂O₈ yang terlarut pada tiap waktu pengambilan sampel, koreksi jumlah yang diambil pada waktu pengambilan sampel sebelumnya (tidak berlaku untuk jam pertama), sebagai berikut:

$$C_U = r_U \left(\frac{C_S}{r_S} \right)$$

Hitung persentase zat terlarut pada jam pertama dengan rumus:

$$C_1 \times \frac{900 \times 100}{1000 \times LC}$$

Hitung persentase zat terlarut pada jam ketiga dengan rumus:

$$\left[C_3 \times \frac{900 \times 100}{1000 \times LC} \right] + \% \text{ terlarut pada jam pertama}$$

Hitung persentase zat terlarut pada jam keenam dengan rumus:

$$\frac{900 \times 100}{1000 \times LC} \times \left[C_6 + \left(\frac{5 \times C_3}{900} \right) \right] + \% \text{ terlarut pada jam pertama}$$

Hitung persentase zat terlarut pada jam kedua belas dengan rumus:

$$\frac{900 \times 100}{1000 \times LC} \times \left[C_{12} + \left(\frac{5}{900} \times (C_3 + C_6) \right) \right] + \% \text{ terlarut jam pertama}$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku; C_U adalah kadar sampel dalam μg per ml pada waktu tertentu; C_S adalah kadar Isosorbid Dinitrat Encer BPHI dalam μg per ml Larutan baku; 900 adalah volume media disolusi dalam ml; 1000 adalah faktor konversi dari μg menjadi mg; 100 adalah faktor konversi persentase; LC adalah jumlah isosorbid dinitrat dalam mg per tablet yang tertera pada etiket dan 5 adalah volume dalam ml alikot yang diambil dan media yang digantikan.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada Tabel penerimaan 2 dalam Uji Disolusi <1231>. Persentase jumlah $C_6H_8N_2O_8$ yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan tabel di bawah ini:

| Waktu (jam) | Jumlah terlarut |
|-------------|-----------------------|
| 1 | antara 5% dan 25% |
| 3 | antara 30% dan 50% |
| 6 | antara 50% dan 80% |
| 12 | tidak kurang dari 75% |

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Isosorbid Dinitrat Encer.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 12,5 mg isosorbid dinitrat,

masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml kering, tambahkan lebih kurang 30 ml Fase gerak, segera kocok untuk mencegah terjadinya gumpalan. Jika terjadi gumpalan, dispersikan dengan bantuan sonikasi atau pecahkan gumpalan dengan batang pengaduk atau hangatkan di atas tangas uap dalam labu bersumbat atau diamkan labu sampai gumpalan hilang. [Catatan Jika gumpalan tetap ada, buang campuran dan ganti dengan larutan yang dibuat sebagai berikut. Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam 15 ml campuran Dapar-air (1:10) dengan cara dipanaskan di atas tangas uap selama 1 jam dan kocok sesering mungkin, kemudian tambahkan 15 ml metanol P.] Kocok selama 30 menit, tambahkan 8,0 ml Larutan baku internal, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 8 ml campuran Dapar-air (1:10), encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas mikro.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Prosedur dalam Penetapan kadar pada 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 Encer BPHI dalam mg per ml Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan Uji 1.

TABLET SUBLINGUAL ISOSORBID DINITRAT Isosorbide Dinitrate Sublingual Tablet

Tablet Sublingual 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 BPHI; [Catatan Baku pembanding berikut adalah Campuran yang mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol.] [Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.] tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih.

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 n-heksan 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 inframerah larutan dari sejumlah residu dalam kloroform P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti larutan residu dari Isosorbid Dinitrat Encer BPF1.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 2 menit; lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet Sublingual*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit; 30 menit.

Fase gerak Buat campuran amonium sulfat 0,1 M pH 3,0-metanol P (50:50), saring dan awaudarkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Isosorbid Dinitrat BPF1, larutkan dalam air hingga kadar yang dikehendaki.

Larutan uji Pipet sejumlah alikuot media hasil disolusi dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi LI. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*; rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan 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 C₆H₈N₂O₈, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 50% (Q) dan dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) C₆H₈N₂O₈, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar asetat, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 12,5 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 30 ml *Fase gerak*, segera kocok untuk mencegah terjadinya gumpalan. Jika terjadi gumpalan, dispersikan dengan bantuan sonikasi atau pecahkan gumpalan dengan batang pengaduk atau hangatkan di atas tangas uap dalam labu bersumbat atau diamkan labu sampai gumpalan hilang. [Catatan Jika gumpalan tetap ada, buang campuran dan ganti dengan larutan yang dibuat sebagai

berikut. Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam 15 ml campuran *Dapar-air* (1:10) dengan cara dipanaskan di atas tangas uap selama 1 jam dan kocok sesering mungkin, kemudian tambahkan 15 ml metanol P.] Kocok selama 30 menit, tambahkan 8,0 ml *Larutan baku internal*, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 8 ml campuran *Dapar-air* (1 dalam 10), encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas mikro.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* pada *Isosorbid Dinitrat Encer*. Hitung jumlah dalam mg isosorbid dinitrat, C₆H₈N₂O₈, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

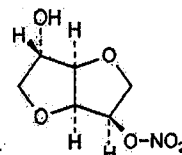
$$50C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Isosorbid Dinitrat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

ISOSORBID MONONITRAT ENCER Diluted Isosorbide Mononitrate



1,4:3,6-Dianhidro, D-glusitol 5-nitrat [16051-77-7]

C₆H₉NO₆

BM 191,14

Isosorbid Mononitrat Encer adalah suatu campuran kering dari isosorbid mononitrat, C₆H₉NO₆, dengan laktosa atau zat tambahan yang sesuai untuk penanganan yang aman. Mengandung isosorbid mononitrat, C₆H₉NO₆, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

[Perhatian Hati-hati dalam penanganan isosorbid mononitrat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih. Dalam jumlah yang sangat kecil harus diisolasi.]

Baku pembanding Isosorbid BPF1; Untuk penggunaan kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara *Titrimetri*. Setelah ampul dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat. [Catatan Baku pembanding berikut adalah campuran kering dari suatu zat aktif dan zat tambahan yang sesuai untuk penanganan yang aman. Untuk penggunaan

kuantitatif, hitung konsentrasi zat aktif berdasarkan pada kandungan yang tertera pada etiket.] *Isosorbid Dinitrat Encer BPF1*; [Catatan Baku pembanding berikut adalah Campuran yang mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol.] [Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.] Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih. *Isosorbid Mononitrat Encer BPF1*; *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPF1* [1,4:3,5-dianhidro-D-glusitol 2-nitrat (C₆H₉NO₆ BM 191,14)].

Identifikasi

A. Kocok sejumlah zat setara dengan lebih kurang 25 mg isosorbid mononitrat, dengan 10 ml aseton P selama 5 menit. Saring, uapkan filtrat sampai kering pada suhu di bawah 40°, keringkan residu dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P selama 16 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isosorbid Mononitrat Encer BPF1*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis

UJI 1

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *etanol mutlak P-toluen P* (8:2).

Penjerap Silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPF1*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,0125 mg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPF1*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml.

Larutan baku 3 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPF1*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 200 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 20,0 ml *etanol mutlak P*, sonikasi selama 10 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Penampak bercak Larutkan 1,25 g kalium permanganat P dan 10 g natrium hidroksida P dalam 500 ml air. Larutan ini dibuat segar untuk tiap lempeng.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µl *Larutan uji* dan semua *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per

empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dengan udara hangat selama lebih kurang 10 menit, masukkan lempeng dalam penampak bercak dan panaskan pada suhu 105° selama 5 menit. Beberapa bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai dengan bercak yang diperoleh pada kromatogram semua *Larutan baku*, tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan baku 3*: masing-masing cemarannya tidak lebih dari 0,5%. Jika intensitas bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* hampir sama seperti bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan baku 3*, encerkan *Larutan uji* dengan *etanol mutlak P* (1:1), ulangi uji dan bandingkan intensitas bercak isosorbid dari enceran *Larutan uji* dengan intensitas bercak dari semua *Larutan baku*, yang telah dikoreksi tingkat persentasenya sesuai pengenceran *Larutan uji*.

UJI 2

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan resolusi, Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku isosorbid dinitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPF1*, larutkan dalam *metanol P*, sonikasi dan jika perlu hangatkan. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam air, tambahkan secara kuantitatif sejumlah volume *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat* dan *Larutan baku isosorbid dinitrat persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar isosorbid mononitrat, senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat berturut-turut lebih kurang 2,0 mg per ml; 0,005 mg per ml dan 0,005 mg per ml. Saring larutan, buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur repons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat relatif terhadap jumlah isosorbid mononitrat dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CV}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar senyawa sejenis A isosorbid mononitrat atau isosorbid dinitrat, dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume *Larutan uji* dalam ml; W adalah jumlah isosorbid mononitrat dalam mg, dari isosorbid mononitrat encer yang digunakan untuk membuat *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah repons puncak dari *Larutan uji* dan

Larutan baku: senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat, masing-masing tidak lebih dari 0,25%. Hitung persentase masing-masing cemaran lain (selain senyawa sejenis A isosorbid mononitrat atau isosorbid dinitrat) dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji* dan r_s adalah jumlah semua respons puncak: total cemaran termasuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat tidak lebih dari 0,5%; total cemaran dari hasil *Uji 1* dan *Uji 2*, tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air, tambahkan sejumlah volume *metanol P* lebih kurang 4% dari volume labu, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per ml.

Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPF1*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan resolusi Pipet 10 ml *Larutan baku Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat*, 1 ml *Larutan baku* dan 4 ml *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan, buang beberapa ml filtrat pertama.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat yang setara dengan lebih kurang 100 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam lebih kurang 25 ml air. Tambahkan 2 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Campur dan saring, buang beberapa ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 12,5 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit, pada menit ke 8,5 naikkan laju alir hingga 3,0 ml per menit untuk memastikan bahwa puncak isosorbid mononitrat sudah terelusi sempurna. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat, isosorbid mononitrat dan

isosorbid dinitrat berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,0 dan 4,1; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak isosorbid mononitrat. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$CV \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume *Larutan uji* dalam ml; 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 20° dan 30°.

TABLET ISOSORBID MONONITRAT Isosorbide Mononitrate Tablet

Tablet Isosorbid Mononitrat mengandung Isosorbid Mononitrat, $C_6H_9NO_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Isosorbid BPF1: Untuk penggunaan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara *Titrimetri*. Setelah ampul dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat [*Catatan Baku pembanding berikut adalah campuran kering dari suatu zat aktif dan zat tambahan yang sesuai untuk penanganan yang aman. Untuk penggunaan kuantitatif, hitung konsentrasi zat aktif berdasarkan pada kandungan yang tertera pada etiket.*] *Isosorbid Dinitrat Encer BPF1*; [*Catatan Baku pembanding berikut adalah Campuran yang mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol.*] [*Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebihan.*] tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebihan. *Isosorbid Mononitrat Encer BPF1*; *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPF1*.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran kloroform P-metanol P (95:5).

Penampak bercak Larutkan 1 g *kanji P* dalam 100 ml air mendidih, dinginkan, tambahkan 0,5 g kalium iodida P, aduk sampai larut.

Larutan baku Larutkan *Isosorbid Mononitrat Encer BPF1* dalam *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 120 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 ml *etanol mutlak P*, sonikasi selama 10 menit, sentrifus. Encerkan secara kuantitatif 10 bagian beningan dengan 50 bagian *etanol mutlak P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, biarkan lempeng kering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya UV 254 nm dan tandai bercak yang sesuai dengan *Larutan baku*. Semprot bercak dengan penampak bercak dan sinari dengan cahaya UV 254 nm selama lebih kurang 10 menit. Bercak isosorbid mononitrat dan nitrat-nitrat lain terlihat sebagai bercak ungu dengan latar belakang putih sampai ungu muda.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_9NO_6$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Isosorbid mononitrat encer BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_s}{LC} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right) 100$$

C_s adalah kadar *Isosorbid mononitrat encer BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; LC adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 900 adalah volume *media disolusi* dalam ml; 100 adalah faktor konversi terhadap persentase.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_6H_9NO_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keseragaman kandungan*.

Senyawa sejenis

UJI 1

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Penjerap*, *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3* dan volume penotolan Lakukan seperti tertera pada *UJI 1* dalam *Senyawa sejenis* pada *Isosorbid Mononitrat Encer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 20,0 ml *etanol mutlak P*, sonikasi selama 10 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Penampak bercak Larutkan 1,25 g kalium permanganat *P* dan 10 g natrium hidroksida *P* dalam 500 ml air. Larutan ini dibuat segar untuk tiap lempeng.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µl *Larutan uji*, semua *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, biarkan lempeng kering dengan aliran udara hangat selama lebih kurang 10 menit, masukkan lempeng dalam *penampak bercak* dan panaskan pada suhu 105° selama 5 menit. Beberapa bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai dengan bercak yang diperoleh pada kromatogram semua *Larutan baku*, tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan baku 3*: masing-masing cemar tidak lebih dari 1,0%. Jika intensitas bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* hampir sama seperti bercak yang diperoleh dalam kromatogram *Larutan baku 3*, encerkan *Larutan uji* dengan *etanol mutlak P* (1:1), ulangi uji dan bandingkan intensitas bercak isosorbid dari *Larutan uji* encer dengan intensitas bercak dari semua *Larutan baku* yang telah dikoreksi tingkat persentasenya sesuai pengenceran *Larutan uji*.

UJI 2

Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat masing-masing tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan resolusi dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku isosorbid dinitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPF1*, larutkan dalam *metanol P*, sonikasi dan jika perlu hangatkan. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam air, tambahkan secara kuantitatif sejumlah volume *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan* dan *Larutan baku isosorbid dinitrat persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar isosorbid mononitrat, senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per ml; 0,0005 mg per ml dan 0,0005 mg per ml. Saring larutan, buang beberapa ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang* tidak lebih dari 10% untuk puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat.

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. Bandingkan respons puncak cemar yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Respons puncak rata-rata cemar *Larutan uji* kurang dari atau sama dengan respons puncak rata-rata dari puncak yang sama *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P* (7:3), saring dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan resolusi Buat larutan *Isosorbid Mononitrat Encer BPF1* dan *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPF1* dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,0005 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 100 ml air, sonikasi selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang* tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 20° dan 30°.

TABLET LEPAS LAMBAT ISOSORBID MONONITRAT

Isosorbide Mononitrate Extended-Release Tablet

Tablet Lepas Lambat Isosorbid Mononitrat mengandung Isosorbid Mononitrat, $C_6H_9NO_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid BPF1*, Untuk penggunaan kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara *Titrimetri*. Setelah ampul dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat;

[Catatan Baku pembandingan berikut adalah campuran kering dari suatu zat aktif dan zat tambahan yang sesuai untuk keamanan penggunaan. Untuk penggunaan kuantitatif, hitung konsentrasi zat aktif berdasarkan pada kandungan yang tertera pada etiket.] Isosorbid Dinitrat Encer BPFPI; [Catatan Baku pembandingan berikut adalah Campuran yang mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol.] [Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.] Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih. Isosorbid Mononitrat Encer BPFPI. Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFPI.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *Tablet Isosorbid Mononitrat*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm, tablet diletakkan dalam "sinker" berbentuk spiral yang dibuat dari baja tahan karat dengan diameter 0,8 mm, panjang 25,4 cm dengan diameter lingkaran lebih kurang 0,72 cm dan tinggi lebih kurang 2,5 cm.

Waktu: 1, 2, 4, 8 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_9NO_6$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P (7:3), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFPI*, larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang LC/1000. LC adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikuot melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 μm , buang 4 - 6 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm, kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*

ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada tiap interval waktu dengan rumus:

$$C_s \left(\frac{r_u}{r_s} \right) \times V$$

C_s adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml media disolusi dalam bejana disolusi pada tiap pengambilan sampel. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ yang diambil pada pengambilan sampel sebelumnya dengan rumus:

$$\sum AD \left(\frac{V_s}{V} \right)$$

AD adalah jumlah dalam mg isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap titik pengambilan sampel; V_s adalah volume dalam ml sampel yang diambil; V adalah volume dalam ml media disolusi dalam bejana disolusi pada setiap pengambilan sampel. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{AD + AR}{LC} \right) 100$$

AD adalah jumlah dalam mg isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap titik pengambilan sampel; AR adalah jumlah dalam mg isosorbid mononitrat yang diambil pada pengambilan sampel sebelumnya; 100 adalah faktor konversi persentase dan LC jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi <1231>*. Persentase jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

| Waktu (jam) | Jumlah terlarut |
|-------------|-----------------------|
| 1 | antara 15% dan 35% |
| 2 | antara 28% dan 48% |
| 4 | antara 43% dan 68% |
| 8 | antara 65% dan 90% |
| 12 | tidak kurang dari 80% |

UJI 2

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi *Uji Disolusi 2*, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 500 ml air cairan lambung buatan LP (tanpa enzim).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1, 2, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku Lakukan pengenceran *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 60 µg per ml untuk tablet yang mengandung 30 mg isosorbid mononitrat dan 120 µg per ml untuk tablet yang mengandung 60 mg isosorbid mononitrat.

Larutan uji Saring sejumlah volume alikuot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm, kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang diambil pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$C_s \left(\frac{r_{U(i)}}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_{U(i)}$ adalah respons puncak dari *Larutan uji* pada tiap pengambilan sampel ke- i dan r_s adalah respons puncak dari *Larutan baku*. Hitung jumlah persentase isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left\{ C_i [V_0 - ((i-1)V_s)] + \left(\sum_{j=1}^{i-1} C_j V_s \right) \right\} \frac{100}{LC}$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan pada tiap titik waktu i , dalam mg per ml; V_0 adalah volume awal dalam ml media; V_s adalah volume sampel dalam ml yang diambil pada tiap pengambilan sampel; C_j adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan dalam mg per ml, pada waktu j ; 100 adalah faktor konversi persentase dan LC adalah jumlah isosorbid mononitrat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi <1231>*. Persentase

jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

| Waktu (jam) | Jumlah terlarut |
|-------------|-----------------------|
| 1 | antara 25% dan 45% |
| 2 | antara 35% dan 60% |
| 6 | antara 72% dan 90% |
| 12 | tidak kurang dari 80% |

UJI 3

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi *Uji Disolusi 3*, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 500 ml cairan lambung buatan LP (tanpa enzim).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1, 2, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Masukkan lebih kurang 15,4 g amonium asetat P dan 11,5 ml asam asetat P ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 500 ml air, atur pH hingga 4,7 dengan penambahan asam asetat P. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P-Dapar (6:3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per ml.

Larutan baku Untuk tablet yang mengandung 60 mg isosorbid mononitrat, gunakan *Larutan baku persediaan* tanpa pengenceran. Untuk tablet yang mengandung 30 mg isosorbid mononitrat, pipet 25 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung kadar dalam mg per ml isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$C_s \left(\frac{r_{U(i)}}{r_s} \right)$$

C_S adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_{u(i)}$ adalah respons puncak *Larutan uji* pada titik waktu i ; r_S adalah respons puncak *Larutan baku*. Hitung jumlah persentase isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left\{ C_i [V_0 - ((i - 1)V_i)] + \left(\sum_{j=1}^{i-1} C_j V_j \right) \right\} \frac{100}{LC}$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan pada tiap titik waktu i , dalam mg per ml; V_0 adalah volume awal dalam ml media; V_i adalah volume sampel dalam ml yang diambil pada tiap pengambilan sampel; C_j adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan dalam mg per ml, pada waktu j ; 100 adalah faktor konversi persentase dan LC adalah jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi <1231>*. Persentase jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

| Waktu (jam) | Jumlah terlarut |
|-------------|-----------------------|
| 1 | antara 20% dan 40% |
| 2 | antara 30% dan 50% |
| 6 | antara 70% dan 90% |
| 12 | tidak kurang dari 85% |

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keseragaman kandungan*. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali gunakan 1 tablet sebagai pengganti serbuk tablet dalam *Larutan uji*.

Senyawa sejenis

UJI 1

Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *toluen P-etil asetat P-isopropil alkohol P (53:32:15)*.

Penjerap *Silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,0125 mg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml.

Larutan baku 3 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai yang berisi 20,0 ml *asetonitril P*, sonikasi selama 10 menit, sentrifus. Gunakan beningan.

Penampak bercak Larutkan 1,25 g *kalium permanganat P* dan 10 g *natrium hidroksida P* dalam 500 ml air. Larutan ini dibuat segar untuk tiap lempeng.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, keringkan lempeng dengan udara hangat selama lebih kurang 10 menit, masukkan lempeng dalam penampak bercak dan panaskan lempeng pada suhu 105° selama 5 menit. Beberapa bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai dengan bercak yang diperoleh pada kromatogram semua *Larutan baku* tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan baku 3* [*Catatan Harga R_f isosorbid dan isosorbid mononitrat berturut-turut lebih kurang 0,2 dan 0,6.*] Jika intensitas bercak yang diperoleh dalam kromatogram *Larutan uji* hampir sama seperti bercak yang diperoleh dalam kromatogram *Larutan baku 3*, encerkan *Larutan uji* dengan *asetonitril P (1:1)*, ulangi uji dan bandingkan intensitas bercak isosorbid dari enceran *Larutan uji* dengan intensitas bercak yang diperoleh dari semua *Larutan baku*, yang telah dikoreksi tingkat persentasenya sesuai pengenceran *Larutan uji*.

UJI 2

Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat; isosorbid dinitrat masing-masing tidak lebih dari 0,25%. Total cemaran lain tidak lebih dari 0,25%; Total cemaran termasuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P (75:25)*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku Isosorbid dinitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan baku persediaan Pipet 2 ml *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan* dan 4 ml *Larutan baku Isosorbid dinitrat persediaan* ke

dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* setara dengan lebih kurang 24 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku persediaan* dan 20 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 20 ml *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 40 ml *metanol P*, sonikasi selama lebih kurang 30 menit dengan pendinginan. Hangatkan sampai suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus pada lebih kurang 3000 rpm selama 10 menit. Encerkan secara kuantitatif 10 bagian beningan dengan 50 bagian air. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis *A isosorbid mononitrat* dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,0. [Catatan Waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis *A isosorbid mononitrat*, isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat, berturut-turut lebih kurang 0,9; 1,0 dan 5,6.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10% untuk senyawa sejenis *A isosorbid mononitrat* dan isosorbid dinitrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis *A isosorbid mononitrat* dan isosorbid dinitrat dalam tablet dengan rumus:

$$25 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat BPFI* atau *isosorbid dinitrat encer BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg isosorbid mononitrat untuk membuat *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain (selain senyawa sejenis *A isosorbid mononitrat* atau isosorbid dinitrat) dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; *r_S* adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P* (8:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* setara dengan lebih kurang 30 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Larutkan dalam air, tambahkan 10 ml *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat*, tambahkan 50 ml *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung isosorbid mononitrat dan senyawa sejenis *A isosorbid mononitrat* berturut-turut lebih kurang 0,12 mg per ml dan 0,006 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air, tambahkan sejumlah volume *metanol P* lebih kurang 20% dari volume labu, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *metanol P*, sonikasi selama lebih kurang 30 menit dengan pendinginan. Hangatkan sampai suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus pada lebih kurang 3000 rpm selama 10 menit. Encerkan secara kuantitatif 10 bagian beningan dengan 50 bagian air. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis *A isosorbid mononitrat* dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*

ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar isosorbid mononitrat 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. Simpan pada suhu antara 20° dan 30°.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan Uji 1.

KALAMIN Calamine

Kalamin [8011-96-9]

BM 265,33

Kalamin adalah Zink Oksida dengan sebagian kecil besi oksida, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% ZnO, dihitung terhadap zat yang telah dipijarkan.

Pemerian Serbuk halus; merah muda; tidak berbau; praktis tidak berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam asam mineral.

Identifikasi

A. Campurkan 1 g zat dengan 10 ml asam klorida 3 N dan saring. Filtrat menunjukkan reaksi Zink seperti tertera pada Uji identifikasi Umum <291>.

B. Campurkan 1 g zat dengan 10 ml asam klorida 3 N, panaskan hingga mendidih, saring. Pada filtrat tambahkan amonium tiosianat LP: terjadi warna kemerahan.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pemijaran pada suhu 500° menggunakan 2 g zat.

Zat tidak larut asam Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 50 ml asam klorida 3 N. Zat yang tidak larut saring dengan penyaring yang telah ditara, cuci dengan air, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam, dinginkan dan timbang. Bobot tidak lebih dari 40 mg.

Kebasaan Digesti 1,0 g zat dengan 20 ml air di atas tangas uap selama 15 menit, saring, tambahkan 2 tetes

fenolftalein LP; untuk menghilangkan warna merah yang terbentuk, dibutuhkan tidak lebih dari 0,20 ml asam sulfat 0,10 N.

Kalsium Digesti 1,0 g zat dengan 25 ml asam klorida 3 N selama 30 menit, saring untuk membuang besi(III) oksida yang tidak larut. Pada filtrat tambahkan amonium hidrokksida 6 N hingga endapan yang terbentuk larut kembali, tambahkan 5 ml amonium hidrokksida 6 N. Pada 10 ml larutan tambahkan 2 ml amonium oksalat LP: terbentuk sedikit kekeruhan.

Kalsium atau Magnesium Pada 10 ml larutan yang diperoleh pada uji Kalsium tambahkan 2 ml larutan natrium fosfat dibasa P: terbentuk sedikit kekeruhan.

Arsen <321> Metode I Tidak lebih dari 8 bpj.

Timbal Pada 1,0 g zat tambahkan 15 ml air, aduk, tambahkan 3 ml asam asetat glasial P, hangatkan di atas tangas uap hingga larut, saring. Pada filtrat tambahkan 5 tetes kalium kromat LP: tidak terbentuk kekeruhan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat yang baru dipijarkan, ekstraksi dengan 50,0 ml asam sulfat 1 N LV, panaskan hati-hati hingga zat tidak melarut lagi. Saring, cuci residu dengan air panas sampai air cucian bereaksi netral terhadap kertas lakmus P. Pada kumpulan filtrat dan air cucian tambahkan 2,5 g amonium klorida P, dinginkan. Titrasi dengan natrium hidrokksida 1 N LV menggunakan indikator jingga metil LP.

Tiap ml asam sulfat 1 N
setara dengan 40,69 mg ZnO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALIUM IODIDA Potassium Iodide

Kalium iodida [7681-11-0]

KI

BM 166,00

Kalium Iodida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,5% Kalium Iodida, KI, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur heksahedral; transparan atau tidak berwarna atau agak buram dan putih atau serbuk granul putih; agak higroskopik. Larutan menunjukkan reaksi netral atau basa terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, terlebih dalam air mendidih; mudah larut dalam gliserin; larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan menunjukkan reaksi Kalium dan Iodida seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Kebasaan Larutkan 1,0 g zat dalam 10 ml air, tambahkan 0,1 ml *asam sulfat 0,1 N* dan 1 tetes *fenolftalein LP*: tidak terjadi warna.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Iodat Tidak lebih dari 4 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 1,1 g zat dalam *air bebas amonia dan karbon dioksida P* secukupnya hingga diperoleh 10 ml, masukkan ke dalam tabung pembanding warna. Tambahkan 1 ml *kanji LP* dan 0,25 ml *asam sulfat 1,0 N*, campur. Bandingkan warna yang terjadi terhadap warna larutan pembanding volume sama yang mengandung 100 mg *kalium iodida P*, 1 ml larutan baku iodat [dibuat dengan mengencerkan 1 ml larutan *kalium iodat P* (1 dalam 2500) dengan air sampai 100 ml], 1 ml *kanji LP* dan 0,25 ml *asam sulfat 1,0 N*: warna yang terjadi tidak lebih tua dari warna larutan pembanding.

Nitrat, Nitrit dan Amonia Pada larutan 1,0 g zat dalam 5 ml air di dalam tabung reaksi 40 ml, tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* dan lebih kurang 200 mg kawat aluminium. Sisipkan segumpal kapas murni pada bagian atas tabung reaksi dan letakkan *kertas lakmus merah P* basah pada mulut tabung reaksi. Panaskan tabung reaksi dalam tangas uap selama 15 menit: tidak terjadi warna biru pada *kertas lakmus merah P*.

Tiosulfat dan Barium Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml *air bebas amonia dan karbon dioksida P*, tambahkan 2 tetes *asam sulfat 2 N*: tidak terjadi kekeruhan dalam waktu 1 menit.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj: lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 25 ml air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam lebih kurang 10 ml air dan tambahkan 35 ml *asam klorida P*. Titrasi dengan *kalium iodat 0,05 M LV* sampai larutan warna coklat hitam berubah menjadi coklat pucat. Tambahkan 2 atau 3 tetes *amaran LP*, titrasi perlahan sampai warna merah berubah menjadi kuning.

Tiap ml kalium iodat 0,05 M setara dengan 16,60 mg KI

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALIUM Klorida Potassium Chloride

Kalium klorida [7447-40-7]
KCl

BM 74,55

Kalium Klorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% KCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur bentuk memanjang, prisma atau kubus, atau serbuk granul putih; tidak berbau; tidak berwarna; rasa asin; stabil di udara; larutan bereaksi netral terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Kalium* dan *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Keasaman atau kebasaan Pada larutan 5,0 g zat dalam 50 ml *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan 3 tetes *fenolftalein LP*: tidak terjadi warna merah muda. Kemudian tambahkan 0,30 ml *natrium hidroksida 0,020 N*: terjadi warna merah muda.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Iodida atau Bromida

Iodida Tidak lebih dari 0,005%.

Larutan uji Larutkan 2 g zat dalam 8 ml air. Tambahkan 1 ml *kloroform P* dan *asam klorida encer P*, kemudian tambahkan 2 tetes larutan *kloramin T* (0,1 dalam 100) dan kocok perlahan. Warna ungu yang terbentuk pada lapisan kloroform tidak lebih tua dari *Larutan baku*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 41 mg *kalium iodida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 1 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan 2,0 ml larutan dengan 8,0 ml air dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "Tambahkan 1 ml *kloroform P*".

Bromida Tidak lebih dari 0,1%.

Larutan uji Larutkan 2 g zat dalam 8 ml air. Tambahkan 1 ml *kloroform P* dan *asam klorida encer P*, kemudian tambahkan 5 tetes larutan *kloramin T* (1 dalam 100) dan kocok perlahan. Warna coklat yang terbentuk pada lapisan kloroform tidak lebih tua dari *Larutan baku*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 32 mg *natrium bromida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan 2,0 ml larutan dengan 8,0 ml air dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "Tambahkan 1 ml *kloroform P*".

Aluminium <315> Tidak lebih dari 1 bpj; jika pada etiket tertera untuk digunakan dalam hemodialisis, lakukan penetapan dengan menggunakan 2,0 g kalium klorida untuk penyiapan *Larutan uji*.

Kalsium dan Magnesium Pada 20 ml larutan (1 dalam 100), tambahkan 2 ml *amonium hidroksida 6 N*, 2 ml *amonium oksalat LP* dan 2 ml *natrium fosfat dibasa LP*: tidak terjadi kekeruhan dalam waktu 5 menit.

Natrium Larutan (1 dalam 20) pada pembakaran dengan kawat platina tidak menunjukkan nyala kuning jelas hingga nyala yang tidak terang.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan larutan 2,0 g zat dalam 25 ml air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 10 ml air. Tambahkan 10 ml *asam asetat glasial P*, 75 ml *metanol P* dan 3 tetes *eosin Y LP*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga terjadi warna merah muda.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 7,455 mg KCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika digunakan untuk hemodialisis harus tertera pada etiket.

KALIUM PERMANGANAT Potassium Permanganate

KMnO_4 [7722-64-7] BM 158,03

Kalium Permanganat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% KMnO_4 , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

[Perhatian Penanganan kalium permanganat harus hati-hati, dapat terjadi ledakan yang berbahaya bila terjadi kontak dengan zat organik, atau zat mudah teroksidasi baik sebagai larutan atau dalam keadaan kering.]

Pemerian Hablur; ungu tua, hampir tidak tembus oleh cahaya yang diteruskan dan berwarna biru metalik mengkilap oleh cahaya yang dipantulkan, kadang-kadang disertai warna merah tembaga tua; stabil di udara.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam air mendidih.

Identifikasi Larutan pekat berwarna merah lembayung tua dan larutan sangat encer berwarna merah muda; menunjukkan reaksi *Permanganat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam.

Zat tak larut Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 2,0 g zat dalam 150 ml air yang telah dihangatkan hingga suhu tangas uap, saring segera dengan krus penyaring porositas medium yang telah ditara. Cuci penyaring tiga kali, tiap kali dengan 50 ml air

hangat, keringkan krus penyaring dan residu pada suhu 105° selama 3 jam: residu tidak lebih dari 4 mg.

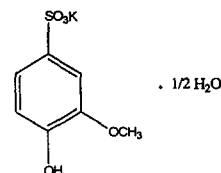
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml. Tambahkan untuk tiap mg kalium permanganat 2,13 mg *natrium oksalat P* yang ditimbang saksama dan telah dikeringkan pada suhu 110° hingga bobot tetap. Tambahkan 150 ml air dan 20 ml *asam sulfat 7 N*, panaskan hingga suhu lebih kurang 80°, titrasi kelebihan asam oksalat dengan *kalium permanganat 0,03 N LV*, hitung jumlah dalam mg kalium permanganat, KMnO_4 , dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,4718W_s - 0,9482V$$

0,4718 adalah jumlah KMnO_4 dalam mg yang setara dengan 1 mg natrium oksalat; W_s adalah bobot dalam mg natrium oksalat yang digunakan; 0,9482 adalah jumlah KMnO_4 dalam mg per ml *kalium permanganat 0,03 N*; V adalah volume *kalium permanganat 0,03 N* yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALIUM SULFOGUAIAKOLAT Potassium Guaiacolsulfonate



Kalium hidroksimetoksibenzensulfonat hemihidrat
[78247-49-1] BM 251,29
 $\text{C}_7\text{H}_7\text{KO}_5\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$
 $\text{C}_7\text{H}_7\text{KO}_5\text{S}$ BM 242,29

Kalium Sulfoguaiakolat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_7\text{H}_7\text{KO}_5\text{S}$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur; putih; tidak berbau; rasa pahit. Oleh pengaruh udara dan cahaya, warna perlahan-lahan menjadi merah muda; larutan dalam air memberikan reaksi netral terhadap *lakmus P*.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Kalium Sulfoguaiakolat BPF1*; lakukan *Penetapan Kadar Air <1031> Metode I* sebelum digunakan untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 18 jam dan

didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kalium Sulfoguaiakolat BPFi* pada daerah spektrum antara 7 dan 13 μm .

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kalium Sulfoguaiakolat BPFi*.

C. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Kalium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Air <1031>Metode I Antara 3,0% dan 6,0%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj.

Sulfat Pada 10 ml larutan (1 dalam 20) tambahkan 5 tetes *barium klorida LP* dan asamkan dengan *asam klorida P*: tidak terbentuk kekeruhan dalam 1 menit.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 1 ml *asam asetat 1 N*, encerkan dengan air hingga 25 ml.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Sulfoguaiakolat BPFi*, larutkan dalam campuran air dan *dapar fosfat pH 7,0* (1 dalam 10) hingga kadar lebih kurang 50 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dalam 400 ml air dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda.

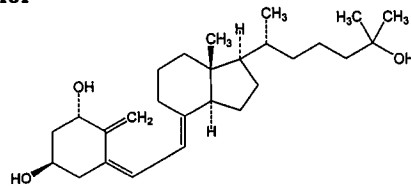
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 279 nm terhadap blangko campuran air dan *dapar fosfat pH 7,0* (1 dalam 10). Hitung jumlah dalam mg kalium sulfoguaiakolat, $\text{C}_7\text{H}_7\text{KO}_3\text{S}$, dengan rumus:

$$5C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Kalium Sulfoguaiakolat BPFi* dalam μg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KALSITRIOL
Calcitriol



(5Z,7E)-9,10-Sekokholesta-5,7,10(19)-trien-1 α ,3 β ,25-triol [32222-06-3]

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$

BM 416,64

Monohidrat

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% $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$, dihitung terhadap zat bebas pelarut. Bentuk monohidrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$, 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.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol; larut dalam eter dan minyak lemak; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Kalsitriol BPFi*, simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kalsitriol BPFi*.

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 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 tertera pada *Tabel* 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 (%) |
|--|-------------------------------|-----------|
| Triazolol hasil samping pre-kalsitriol | 0,43 | 0,1 |
| Trans-kalsitriol ¹ | 0,96 | 0,25 |
| 1 β -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-1 α ,3 β ,25-triol

²) (5Z,7E)-9,10-sekokohelesta-5,7,10(19)-triena-1 β ,3 β ,25-triol

³) (5Z,7E)-1 α ,3 β -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 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 tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Kalsitriol BPF_I, 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 μ g 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 μ g per ml. [Catatan Biarkan larutan mencapai suhu ruang sebelum diencerkan dengan Dapar tris sampai volume akhir.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan

suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 μ l) 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 BPF_I dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar kalsitriol dalam μ g 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.

KALSIMUM FOSFAT DIBASA ANHIDRAT Kalsium Hidrogen Fosfat Anhidrat Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate

Kalsium fosfat (1:1) [7757-93-9]

Asam fosfat, garam kalsium (1:1)

CaHPO₄

BM 136,06

Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 103,0% kalsium fosfat dibasa anhidrat (CaHPO₄).

Pemerian Serbuk putih; tidak berbau dan tidak berasa. Stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; tidak larut dalam alkohol; larut dalam asam klorida 3 N dan asam nitrat 2 N.

Baku pembanding Natrium Fluorida BPF_I; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 10 ml asam klorida 2 N dengan penghangatan, tambahkan 2,5 ml amonia LP tetes demi tetes dengan pengocokan, kemudian

tambahkan 5 ml *amonium oksalat LP*: terbentuk endapan putih.

B. Larutan amonium molibdat Larutkan 21,2 g *amonium molibdat P* dalam air untuk membuat 200 ml larutan 10%. Larutan dibuat segar. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 5 ml *asam nitrat encer P*. Hangatkan larutan pada suhu 70° dan tambahkan 2 ml *Larutan amonium molibdat*: terbentuk endapan kuning amonium fosfomolibdat.

Sisa pemijaran <301> Antara 6,6% dan 8,5%; lakukan pemijaran pada lebih kurang 1 g zat pada suhu 800° - 825° hingga bobot tetap.

Karbonat Campurkan 1,0 g zat dengan 5 ml *air bebas karbon dioksida P*, segera tambahkan 2 ml *asam klorida P*: tidak terjadi gelembung gas.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,25%; pada 200 mg zat tambahkan 20 ml air dan 13 ml *asam nitrat encer LP* dan hangatkan perlahan jika perlu, sampai tidak lagi melarut. Encerkan hingga 100 ml, saring jika perlu. Pada 50 ml larutan ini, tambahkan 1 ml *perak nitrat LP*: larutan tidak lebih keruh dari yang dihasilkan oleh 0,70 ml *asam klorida 0,01 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,5%; larutkan 500 mg zat dalam 5 ml air dan 5 ml *asam klorida encer P*, encerkan dengan air hingga 100 ml, saring jika perlu. Pada 20 ml filtrat, tambahkan 1 ml *asam klorida encer P*, encerkan dengan air hingga 50 ml. Tambahkan 1 ml *barium klorida LP*: larutan tidak lebih keruh dari yang dihasilkan oleh 1,0 ml *asam sulfat 0,01 N*.

Arsen <211> Metode I Tidak lebih dari 3 bpj; larutkan 1,0 g zat dalam 25 ml *asam klorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 55 ml: Larutan memenuhi uji *Batas Arsen* tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N*, seperti tertera pada *Prosedur*.

Barium Didihkan 500 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 1 ml *asam klorida P* tetes demi tetes, aduk pada setiap penambahan. Biarkan dingin dan saring jika perlu, tambahkan pada filtrat 2 ml *kalium sulfat LP*: tidak terbentuk kekeruhan selama 10 menit.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 30 bpj; buat larutan uji sebagai berikut: hangatkan 1,3 g zat dengan 3 ml *asam klorida 3 N* sampai tidak lagi melarut, encerkan dengan air hingga volume 50 ml dan saring.

Zat tak larut dalam asam Tidak lebih dari 0,2%; larutkan 5,0 g zat dalam campuran 40 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, didihkan hati-hati selama 5 menit, dinginkan, kumpulkan zat yang tidak larut dalam kertas saring bebas abu, cuci dengan air sampai air cucian terakhir tidak memberikan reaksi *Klorida* (tidak terbentuk kekeruhan dengan penambahan *perak nitrat LP*). Pijarkan residu dan kertas saring bebas abu pada suhu 600±50°. Bobot residu tidak lebih dari 10 mg.

Fluorida Tidak lebih dari 50 bpj [*Catatan Siapkan dan simpan semua larutan dalam wadah plastik.*]

Dapar Larutkan 73,5 g *natrium sitrat dihidrat P* dalam air hingga volume 250 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Natrium Fluorida BPF1*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,1052 mg per ml. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 50 ml *Dapar*, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung 100 µg ion fluorida.

Sistem elektroda Lakukan seperti tertera pada *Penetapan pH <1071>*. Gunakan elektroda penunjuk ion fluorida khusus dan elektroda pembanding perak-perak fluorida yang dihubungkan pada pH meter yang mampu mengukur potensial dengan reproduibilitas minimum ±0,02 mV.

Garis respons baku Masukkan 50,0 ml *Dapar* dan 2,0 ml *asam klorida P* ke dalam gelas piala dan tambahkan air hingga 100 ml. Masukkan pengaduk magnetik berlapis plastik, celupkan elektroda ke dalam larutan, aduk selama 15 menit dan baca potensial dalam mV. Lanjutkan pengadukan dan pada setiap interval 5 menit tambah 100, 100, 300 dan 500 µl *Larutan baku*, baca potensial 5 menit setelah tiap penambahan, buat gambar kurva logaritma kumulatif kadar ion fluorida (0,1; 0,2; 0,5 dan 1,0 µg per ml) terhadap potensial dalam mV.

Larutan uji Timbang 2,0 g zat, masukkan ke dalam gelas piala berisi pengaduk magnetik berlapis plastik, tambahkan 20 ml air dan 2 ml *asam klorida P* dan aduk sampai larut. Tambahkan 50,0 ml *Dapar* dan air secukupnya hingga volume 100 ml.

Prosedur Bilas dan keringkan elektroda, masukkan ke dalam *Larutan uji*, aduk selama 5 menit dan baca potensial dalam mV. Ukur potensial dan garis baku respons, tetapkan kadar C dalam µg per ml, dari ion fluorida dalam *Larutan uji*. Hitung persen fluorida dalam zat dengan mengalikan C dengan 0,005.

Penetapan kadar

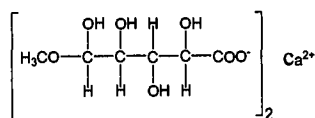
Dapar amonia-amonium klorida pH 10,7 Larutkan 53,5 g *amonium klorida P* dalam air. Tambahkan 570 ml *amonium hidroksida P*. Encerkan dengan air hingga volume larutan 1000 ml.

Prosedur Timbang lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Larutkan dalam 12 ml *asam klorida encer P*, jika perlu dengan bantuan pemanasan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam larutan yang berisi 25 ml *dinatrium edetat 0,02 M LV*, 50 ml air dan 5 ml *Dapar amonia-amonium klorida pH 10,7*. Tambahkan 25 mg *hitam eriokrom T P-natrium klorida P* dan titrasi kelebihan *dinatrium edetat* dengan *zink sulfat 0,02 M LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,02 M setara dengan 2,721 mg CaHPO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALSIUM GLUKONAT Calcium Gluconate



Kalsium D-glukonat (1:2) [299-28-5]

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14}$ (anhidrat)

BM 430,37

Monohidrat [18016-24-5]

BM 448,39

Kalsium Glukonat adalah senyawa anhidrat atau mengandung 1 molekul air hidrat. Bentuk anhidrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14}$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Bentuk monohidrat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$ jika etiket menunjukkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi; tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$ jika etiket menunjukkan tidak untuk penggunaan pembuatan injeksi.

Pemerian Hablur, granul atau serbuk; putih; tidak berbau; tidak berasa. Stabil di udara.

Kelarutan Agak sukar (dan lambat) larut dalam air; mudah larut dalam air mendidih; tidak larut dalam etanol. Larutan bersifat netral terhadap lakmus.

Baku pembanding *Kalium Glukonat BPF*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Kalsium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran etanol P-air-amonium hidroksida P-etil asetat P (50:30:10:10).

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,25mm.

Larutan baku Larutan *Kalium Glukonat BPF* 10 mg per ml.

Larutan uji Larutan zat 10 mg per ml (jika perlu panaskan dalam tangas air pada suhu 60°).

Penampak bercak Larutkan 2,5 g amonium molibdat P dalam lebih kurang 50 ml asam sulfat 2 N dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 1,0 g *serium(IV) sulfat P*, goyang sampai larut, encerkan dengan asam sulfat 2 N sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat sampai tiga per empat tinggi

lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada suhu 110° selama 20 menit, biarkan dingin, semprot dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada 110° selama 10 menit. Warna, ukuran dan harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0% untuk bentuk anhidrat; Tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk monohidrat jika etiket menunjukkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi; Tidak lebih dari 2,0% untuk bentuk monohidrat jika etiket menunjukkan tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam.

Klorida <361> Lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g zat: mengandung klorida tidak lebih dari yang terdapat dalam 0,07 ml asam klorida 0,020 N (setara dengan tidak lebih dari 0,005%). Jika etiket menunjukkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, larutan 1,0 g zat mengandung klorida tidak lebih dari yang terdapat dalam 1 ml asam klorida 0,020 N (setara dengan tidak lebih dari 0,07%).

Oksalat Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan air deionisasi.]

Fase gerak Buat larutan natrium bikarbonat 0,0017 M dan natrium karbonat 0,0018 M dalam air. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan supresor regenerasi Buat larutan asam sulfat 0,0125 M.

Asam klorida encer Encerkan 1 ml asam klorida P dengan air hingga volume 1200 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah natrium oksalat P, larutkan dalam Asam klorida encer hingga kadar lebih kurang 1,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam Asam klorida encer, jika perlu sonikasi, encerkan dengan Asam klorida encer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf ion dilengkapi dengan detektor konduktansi dan kolom pelindung 5 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L12 dengan ukuran partikel 15 µm, kolom analisis 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L12 dengan ukuran partikel 15 µm dan kolom supresor anion mikromembran yang terhubung dengan seri kolom pelindung dan analisis. Kolom supresor anion dilengkapi dengan mikro membran yang memisahkan *Fase gerak* dengan *Larutan supresor regenerasi* mengalir berlawanan arah dengan *Fase gerak* dengan laju alir lebih kurang 7 ml per menit. Kondisikan sistem dengan *Fase gerak* selama lebih kurang 15 menit, dengan laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan 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 oksalat dalam zat dengan rumus:

$$0,005C \left(\frac{88,03}{134,00} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar natrium oksalat dalam µg per ml *Larutan baku*; 88,03 dan 134,00 berturut-turut adalah bobot molekul oksalat dan natrium oksalat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak oksalat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. [Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak harus memenuhi syarat ini.]

Fosfat Tidak lebih dari 0,01%. Timbang 10,0 g zat, larutkan dalam 90 ml air panas (70° sampai 80°) dan panaskan sampai mendidih, goyang selama 10 detik sampai larutan jernih. Encerkan 1 ml larutan panas dengan air hingga 100 ml (*Larutan uji*). Encerkan 1,0 ml larutan dengan kadar kalium fosfat monobasa 0,716 mg per ml dengan air hingga volume larutan 100 ml. Pipet 2 ml larutan, tambahkan 98 ml air (*Larutan baku*). Ke dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku* tambahkan 4 ml asam sulfomolibdat LP dan 0,1 ml campuran asam klorida 3 N-timah(II) klorida asam pekat LP (10:1) yang dibuat segar. Setelah 10 menit warna *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku* [Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak harus memenuhi syarat ini.]

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,005%; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0 g zat dalam air mendidih: tidak lebih dari yang terdapat dalam 0,1 ml asam sulfat 0,020 N (setara dengan 0,005%). Jika etiket menunjukkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, larutan 2,0 g zat dalam air mendidih menunjukkan tidak lebih dari yang terdapat dalam 1 ml asam sulfat 0,020 N (setara dengan 0,05%).

Arsen <321>Metode I Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 1,0 g zat dalam campuran 10 ml asam klorida P dan 20 ml air dan encerkan dengan air hingga 55 ml: larutan memenuhi Uji Batas Arsen, tanpa penambahan 20 ml asam sulfat 7 N, seperti tertera pada *Prosedur*.

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 10 bpj; [Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak lebih dari 20 bpj.]

Magnesium dan Logam alkali Tidak lebih dari 0,4%. Timbang 1,0 g zat, larutkan dalam 100 ml air mendidih, tambahkan 10 ml amonium klorida LP, 1 ml amonium hidroksida P dan 50 ml amonium oksalat LP panas yang dipertahankan pada suhu 70° - 80°. Diamkan selama 4 jam, encerkan dengan air hingga 200 ml, saring. Uapkan 100 ml filtrat sampai kering dan pijarkan sampai bobot tetap. Bobot residu tidak lebih dari 2 mg. [Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak harus memenuhi syarat ini.]

Senyawa mereduksi Tidak lebih dari 1,0%; masukkan 1,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, larutkan dalam 20 ml air panas, dinginkan dan tambahkan 25 ml tembaga(II) sitrat basa LP. Tutup, didihkan hati-hati selama tepat 5 menit dan segera dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 25 ml asam asetat 0,6 N; 10,0 ml larutan iodum 0,1 N dan 10 ml asam klorida 3 N, titrasi dengan natrium tiosulfat 0,1 N LV, tambahkan 3 ml larutan kanji LP mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 2,7 mg senyawa mereduksi
(sebagai dekstroza)

Besi Tidak lebih dari 5 bpj.

Larutan baku Pipet terpisah 2, 4 dan 10 ml *Larutan baku besi*, seperti tertera pada Uji batas besi <331> ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 1,37 g kalsium klorida P, yang sebelumnya telah diuji dan menunjukkan kadar besi kurang dari 5 bpj. Encerkan dengan asam klorida 2 N sampai tanda. Kadar besi larutan ini berturut-turut 0,2; 0,4 dan 1,0 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu kuarsa 100-ml, tambahkan 20 ml asam nitrat 12 N dan panaskan sampai mendidih hingga terbentuk asap. Tambahkan 0,5 ml hidrogen peroksida P 30% dan panaskan kembali hingga terbentuk asap. Ulangi proses ini sampai volume lebih kurang 5 ml. Dinginkan, tambahkan 0,1 ml asam perklorat P dan panaskan sampai mendidih. [Perhatian Tidak boleh dipanaskan di atas 190° atau diuapkan hingga kering karena bahaya ledakan.] Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan asam klorida 2 N sampai tanda.

Larutan blangko Gunakan 0,34 g kalsium klorida P yang sebelumnya telah diuji dan menunjukkan kadar besi kurang dari 5 bpj. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara bersamaan pada garis emisi besi 248,3 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191> dilengkapi dengan lampu "hollow catode" besi dan nyala asetilen udara. Ukur serapan *Larutan blangko* dan lakukan koreksi. Buat kurva yang menggambarkan hubungan antara serapan *Larutan baku* terhadap kadar besi dalam µg per ml dan tarik garis lurus yang sesuai dengan 3 titik yang

mendekati garis lurus. Dari kurva yang diperoleh, tentukan kadar besi (C) dalam µg per ml *Larutan uji*. Hitung kadar besi dalam bpj dalam zat yang digunakan dengan rumus:

25 C

[Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak harus memenuhi syarat ini.]

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam 150 ml air yang mengandung 2 ml *asam klorida 3 N*. Sambil diaduk, sebaiknya menggunakan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 30 ml *dinatrium edetat 0,05 M LV* melalui buret 50 ml, kemudian tambahkan 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksi naftol LP*, lanjutkan titrasi sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 21,52 mg $C_{12}H_{22}CaO_{14}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Etiket menunjukkan anhidrat atau monohidrat. Jika jumlah kalsium glukonat dinyatakan pada etiket dari sediaan yang mengandung kalsium glukonat, ini merupakan kalsium glukonat anhidrat ($C_{12}H_{22}CaO_{14}$). Kalsium glukonat yang ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi harus dicantumkan dalam etiket. Kalsium glukonat yang tidak ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi harus dicantumkan dalam etiket dan dapat pula ditambahkan untuk pembuatan sediaan oral.

INJEKSI KALSIMUM GLUKONAT Calcium Gluconate Injection

Injeksi Kalsium Glukonat adalah larutan steril Kalsium Glukonat dalam air untuk injeksi. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah kalsium yang tertera pada etiket. Kalsium tersebut berupa kalsium glukonat, kecuali sejumlah kecil dapat digantikan dengan kalsium yang sama berupa kalsium sakarat, atau garam kalsium yang sesuai, untuk tujuan stabilisasi. Dapat mengandung penambahan natrium hidroksida untuk pengaturan pH.

Baku pembanding *Kalsium Glukonat BPFi*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFi*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume larutan injeksi dengan air hingga kadar kalsium glukonat (1 dalam 100). Larutan menunjukkan reaksi uji B seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Kalsium Glukonat*.

B. Enceran larutan injeksi dengan air (1 dalam 5) menunjukkan reaksi *Kalsium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,17 unit Endotoksin FI per mg kalsium glukonat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,2.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat untuk *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 500 mg kalsium glukonat, tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 150 ml. Sambil diaduk, dengan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 20 ml *dinatrium edetat 0,05 M LV* melalui buret 50 ml. Tambahkan 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *hidroksi naftol biru P*, titrasi hingga titik akhir berwarna biru.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 2,004 mg kalsium (Ca)

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Pada etiket dicantumkan isi, jika ada penambahan garam kalsium lain, dihitung sebagai persentase kalsium di dalam injeksi. Etiket menyatakan kadar osmolar total dalam milli Osmol per liter. Jika isi kurang dari 100 ml, atau jika etiket menyatakan bahwa sediaan bukan untuk injeksi langsung tapi harus diencerkan sebelum digunakan, etiket menyatakan kadar osmolar total dalam milli Osmol per ml. Etiket menyatakan bahwa injeksi harus jernih pada saat akan digunakan dan bila terjadi penghabluran, dapat dihangatkan untuk melarutkan endapan.

KALSIMUM HIDROKSIDA Calcium Hydroxide

Kalsium hidroksida [1305-62-0]
 $Ca(OH)_2$

BM 74,09

Kalsium Hidroksida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 100,5% $Ca(OH)_2$.

Pemerian Serbuk putih; bersifat basa; rasa agak pahit.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam gliserin dan sirup; sangat sukar larut dalam air mendidih; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Campur sejumlah zat dengan air 3 - 4 kali bobot: akan menjadi bubur halus. Beningan yang jernih bereaksi basa terhadap *kertas lakmus P*.

B. Campur 1 g zat dengan 20 ml air, tambahkan *asam asetat 6 N* secukupnya hingga larut, menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Zat tidak larut asam Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 30 ml *asam klorida 4 N*, panaskan sampai mendidih, saring. Cuci residu dengan air panas dan pijarkan: bobot tidak lebih dari 10 mg.

Karbonat Campur 2 g zat dengan 50 ml air, tambahkan *asam klorida 3 N* berlebih: hanya boleh terbentuk sedikit gelembung udara.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 20 ml *asam klorida 3 N*, uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 20 ml air, saring. Encerkan filtrat dengan air hingga 40 ml. Pada 20 ml larutan tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan air hingga 25 ml.

Magnesium dan garam alkali Tidak lebih dari 4,8%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg zat dalam campuran 30 ml air dan 10 ml *asam klorida 3 N*, lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Magnesium dan garam alkali* dalam *Kalsium Karbonat* mulai dari "panaskan larutan dan dididihkan selama 1 menit": bobot residu tidak lebih dari 12 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 30 ml *asam klorida 3 N* sedikit demi sedikit hingga larut sempurna. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 500-ml, cuci gelas piala, tambahkan cairan cucian ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 ml larutan, ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 100 ml air, 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru hidroksinaftol P*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,705 Ca (OH)₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

LARUTAN TOPIKAL KALSIMUM HIDROKSIDA Calcium Hydroxide Topical Solution

Larutan Topikal Kalsium Hidroksida adalah larutan yang mengandung tidak kurang dari 140 mg Ca(OH)₂ per 100 ml. Larutan topikal kalsium hidroksida dibuat dengan cara menambahkan 3 g *kalsium hidroksida P* pada 1000 ml air dingin, kocok kuat dan berulang kali selama 1 jam. Biarkan kelebihan kalsium hidroksida mengendap. Gunakan beningan.

[Catatan Kelarutan kalsium hidroksida bervariasi tergantung suhu larutan disimpan, lebih kurang 170 mg per 100 ml pada suhu 15° dan berkurang pada suhu yang lebih tinggi. Kadar ditetapkan pada suhu 25°.]

Bagian yang tidak larut tidak dapat digunakan lagi untuk membuat larutan topikal kalsium hidroksida.

Identifikasi

A. Menyerap karbon dioksida dari udara: terbentuk lapisan kalsium karbonat pada permukaan cairan.

B. Jika dipanaskan menjadi keruh, karena terjadi pemisahan kalsium hidroksida.

C. Menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Alkali dan garam karbonat Jenuhkan sejumlah larutan dengan karbon dioksida dan dididihkan: larutan bereaksi netral.

Penetapan kadar Pipet 100 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, tambahkan 50 ml air, 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru hidroksi naftol P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga titik akhir berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,705 Ca(OH)₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terisi penuh pada suhu tidak lebih dari 25°.

KALSIMUM KARBONAT Calcium Carbonate

Kalsium karbonat (1:1) [471-34-1]
CaCO₃

BM 100,09

Kalsium Karbonat yang telah dikeringkan pada suhu 200° selama 4 jam mengandung kalsium setara tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% CaCO₃.

Pemerian Serbuk halus mikro hablur, putih; tidak berbau; tidak berasa; stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; kelarutan dalam air meningkat dengan adanya sedikit garam amonium atau karbon dioksida; adanya alkali hidroksida menurunkan kelarutan; tidak larut dalam etanol; larut

dalam asam asetat 1 N, asam klorida 3 N dan asam nitrat 2 N dengan membentuk gelembung gas.

Identifikasi Pada sejumlah zat tambahkan asam asetat P terbentuk gelembung gas, setelah dididihkan larutan menunjukkan reaksi Kalsium cara A, B seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 200° selama 4 jam.

Senyawa tidak larut asam Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan sebagai berikut: Campur 5,0 g zat dengan 10 ml air, tambahkan asam klorida P tetes demi tetes sambil dikocok, sampai tidak terbentuk gelembung gas, kemudian tambahkan air sampai 200 ml dan saring. Cuci residu dengan air hingga air cucian terakhir tidak mengandung klorida dan pijarkan. Bobot residu tidak lebih dari 10 mg.

Fluorida Tidak lebih dari 0,005% [Catatan Siapkan dan simpan semua larutan dalam wadah plastik.]

Larutan dapar, Larutan baku dan Sistem elektroda Lakukan seperti tertera pada uji Fluorida dalam Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat.

Garis respons baku Lakukan seperti tertera pada uji Fluorida dalam Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat, gunakan 4,0 ml asam klorida P sebagai pengganti 2,0 ml asam klorida P.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada uji Fluorida dalam Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat, gunakan 4,0 ml asam klorida P.

Arsen <321>Metode I Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan Larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Larutkan sedikit demi sedikit 1,0 g zat dalam 15 ml asam klorida P dan encerkan dengan air hingga 55 ml. Larutan memenuhi Uji Batas Arsen, tanpa penambahan 20 ml asam sulfat 7 N, seperti tertera pada Prosedur.

Barium Celupkan kawat platina ke dalam filtrat yang diperoleh dari uji Senyawa tidak larut asam, bakar: nyala tidak berwarna hijau.

Timbal <401> Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Campur 1,0 g zat dengan 5 ml air, tambahkan sedikit demi sedikit 8 ml asam klorida 3 N, uapkan di atas tangas uap hingga kering, larutkan residu dalam 5 ml air.

Besi Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Buat Larutan uji dengan melarutkan 40 mg zat dalam 5 ml asam klorida 2 N, masukkan ke dalam gelas piala dan encerkan dengan air hingga 10 ml. Buat Larutan baku menggunakan 4,0 ml Larutan baku besi seperti tertera pada Uji batas besi <331> dalam gelas piala dan encerkan dengan air hingga 10 ml. Pada masing-masing gelas piala tambahkan 2 ml larutan asam

sitrat P (1 dalam 5) dan 2 tetes asam tioglikolat P, atur pH hingga 9,5±0,1 dengan penambahan amonia LP, encerkan dengan air hingga 20 ml, campur, diamkan selama 5 menit. Encerkan dengan air hingga 50 ml. Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 530 nm menggunakan air sebagai blangko: serapan Larutan uji tidak lebih dari Larutan baku.

Raksa <381> Metode Ila Tidak lebih dari 0,5 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pindahkan 4,0 g zat ke dalam gelas piala 100 ml, larutkan hati-hati dalam 14 ml asam klorida 6 N. Gunakan 3 ml asam klorida 6 N sebagai pengganti 3 ml asam sulfat P pada pembuatan Larutan baku dan Larutan uji.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Campur 1,0 g zat dalam 5 ml air, tambahkan sedikit demi sedikit 8 ml asam klorida 3 N dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 20 ml air, saring dan tambahkan air pada filtrat hingga 25 ml.

Magnesium dan garam alkali Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Campur 1,0 g zat dengan 35 ml air, tambahkan hati-hati 3 ml asam klorida P, panaskan larutan dan dididihkan selama 1 menit. Segera tambahkan 40 ml asam oksalat LP dan aduk kuat sampai terbentuk endapan. Segera tambahkan pada campuran hangat 2 tetes larutan merah metil LP dan tetes demi tetes amonium hidrosida 6 N sampai campuran tepat basa, dinginkan hingga suhu ruang. Masukkan ke dalam gelas ukur, encerkan dengan air hingga 100 ml dan diamkan selama 4 jam atau semalam. Saring, masukkan 50 ml filtrat ke dalam cawan platina, tambahkan 0,5 ml asam sulfat P, uapkan di atas tangas uap sampai hampir kering. Panaskan perlahan-lahan di atas api bebas sampai kering, lanjutkan pemanasan sampai garam-garam amonium terurai dan menguap. Pijarkan residu sampai bobot tetap. Bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat yang telah dikeringkan pada suhu 200° selama 4 jam. Masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, basahkan dengan beberapa ml air, tambahkan tetes demi tetes asam klorida 3 N secukupnya hingga larut sempurna. Tambahkan 100 ml air, 15 ml natrium hidrosida 1 N dan 300 mg biru hidroksinaftol P. Titrasi dengan dinatrium edetat 0,05 MLV sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 5,004 mg CaCO₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALSIUM KLORIDA Calcium Chloride

Kalsium Klorida dihidrat [10035-04-8]
CaCl₂.2H₂O BM 147,01
Anhidrat [10043-52-4] BM 110,98

Kalsium Klorida mengandung sejumlah CaCl₂ setara tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 107,0% CaCl₂.2H₂O.

Pemerian Granul atau serpihan putih; keras; tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air mendidih; mudah larut dalam air, etanol, dan etanol mendidih.

Identifikasi Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Kalsium* cara A, B dan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 9,2; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 20).

Aluminium <291> [*Catatan Jika pada etiket tertera untuk pemakaian hemodialisis.*] Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 25 ml air.

Besi, aluminium dan fosfat Pada larutan zat (1 dalam 20) tambahkan 2 tetes *asam klorida 3 N* dan 1 tetes *fenoltalein LP*. Tambahkan tetes demi tetes *amonium klorida-amonium hidroksida LP* sampai larutan berwarna merah muda pucat, tambahkan 2 tetes berlebih dan panaskan sampai mendidih: tidak terbentuk kekeruhan atau endapan.

Magnesium dan garam alkali Tidak lebih dari 1,0%; Larutkan 1 g zat dalam 50 ml air, tambahkan 500 mg *amonium klorida P*, lanjutkan penetapan menurut uji *Magnesium dan garam alkali* seperti tertera pada *Kalsium Karbonat* mulai dari "panaskan larutan dan dididihkan selama 1 menit": bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, larutkan dalam campuran air-*asam klorida 3 N* (100:5). Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 100 ml air, 15 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol LP*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru tua.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 7,351 mg CaCl₂.2H₂O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk hemodialisis, harus dinyatakan pada etiket.

INJEKSI KALSIUM KLORIDA Calcium Chloride Injection

Injeksi Kalsium Klorida adalah larutan steril kalsium klorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Kalsium Klorida, CaCl₂.2H₂O, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Endotoksin BPF1*; [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Kalsium* cara A, B dan *Klorida* cara A, B, C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,2 unit Endotoksin FI per mg kalsium klorida.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan injeksi yang tidak diencerkan, kecuali jika kadar lebih besar dari 1 dalam 20, gunakan larutan injeksi yang diencerkan dengan air hingga kadar 1 dalam 20.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 g kalsium klorida, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 5 ml *asam klorida 3 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 100 ml air, 15,0 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol LP* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru tua.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 7,351 mg CaCl₂.2H₂O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per liter. Jika volume kurang dari 100 ml, atau tertera tidak untuk injeksi langsung tetapi harus diencerkan terlebih dahulu, pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per ml.

setara dengan lebih kurang 350 mg $C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 150 ml air dan 2 ml *asam klorida* 3 N, aduk menggunakan pengaduk magnetik selama 3 sampai 5 menit. Sambil diaduk, tambahkan lebih kurang 20,0 ml *dinatrium edetat* 0,05 M LV melalui buret 50 ml, tambahkan 15 ml *natrium hidroksida* 1 N dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol P* dan lanjutkan titrasi sampai titik akhir berwarna biru.

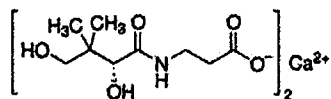
Tiap ml *dinatrium edetat* 0,05 M setara dengan 15,42 mg $C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jumlah kalsium laktat yang dicantumkan dalam etiket adalah kalsium laktat pentahidrat.

KALSIUM PANTOTENAT

Calcium Panthotenate



Kalsium D-pantotenat(1:2) [137-08-6]

$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$

BM 476,53

Kalsium Pantotenat adalah garam kalsium isomer asam pantotenat yang memutar bidang polarisasi ke kanan. Kalsium pantotenat mengandung tidak kurang dari 5,7% dan tidak lebih dari 6,0% nitrogen (N) dan mengandung tidak kurang dari 8,2% dan tidak lebih dari 8,6% kalsium (Ca), keduanya dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih; agak higroskopis; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam gliserin; praktis tidak larut dalam etanol, kloroform dan eter.

Baku pembanding *Kalsium Pantotenat BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beta Alanin BPFi* (asam 3-amino propionat).

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kalsium Pantotenat BPFi*.

B. Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Kalsium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kebasaan Larutkan 1,0 g zat dalam 15 ml *air bebas karbondioksida P* dalam labu kecil. Segera setelah

melarut sempurna, tambahkan 1,0 ml *asam klorida* 0,10 N dan 0,05 ml *fenolftalein LP*, campur: tidak terjadi warna merah muda dalam waktu 5 detik.

Rotasi jenis <1081> Antara +25,0° dan +27,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0 %; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g zat dalam 25 ml air.

Cemaran umum <481> Tidak lebih dari 1,0%.

Larutan uji Gunakan pelarut air.

Larutan baku Gunakan pelarut air. Gunakan *Beta Alanin BPFi* sebagai pengganti baku *Kalsium Pantotenat BPFi*.

Fase gerak Buat campuran *etanol P*-air (65:35).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 4.

Kandungan nitrogen <581> *Metode I* Gunakan zat yang ditimbang saksama lebih kurang 500 mg.

Kadar kalsium Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam 150 ml air yang mengandung 2 ml *asam klorida* 3 N. Tambahkan 15 ml *natrium hidroksida* 1 N dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol P*. Titrasi dengan *dinatrium edetat* 0,05 M LV sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap ml *dinatrium edetat* 0,05 M setara dengan 2,004 mg Ca

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KALSIUM SULFAT

Calcium Sulfate

Kalsium Sulfat (1:1) [7778-18-9]

$CaSO_4$

BM 136,14

Dihidrat [10101-41-4]

BM 172,17

Kalsium Sulfat berbentuk anhidrat atau mengandung 2 molekul air hidrasi. Mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 101,0 % $CaSO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk halus; putih sampai putih kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam *asam klorida* 3 N.

Identifikasi Larutkan lebih kurang 200 mg zat dengan penghangatan dalam campuran 4 ml *asam klorida* 3 N dan 16 ml air. Larutan ini menunjukkan reaksi *Kalsium*

cara A, B dan Sulfat cara A, B, C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Susut pengeringan <1121> Bentuk anhidrat: tidak lebih dari 1,5 % dan bentuk dihidrat: antara 19,0 % dan 23,0 %; lakukan pengeringan pada suhu tidak lebih rendah dari 250° hingga bobot tetap.

Besi <331> Tidak lebih dari 0,01 %; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat dalam 8 ml asam klorida 3 N dan encerkan dengan air hingga 47 ml.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: campur 2,0 g zat dengan 20 ml air, tambahkan 25 ml asam klorida 3 N dan didihkan sampai larut. Dinginkan dan tambahkan amonium hidroksida P sampai pH 7. Saring, uapkan sampai volume lebih kurang 25 ml dan saring kembali jika perlu, hingga diperoleh larutan jernih.

Penetapan kadar Timbang saksama, lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 100 ml air dan 4 ml asam klorida 3 N. Jika perlu didihkan untuk melarutkan dan dinginkan sebelum titrasi. Sambil diaduk, sebaiknya dengan pengaduk magnetik, tambahkan secara berurutan: 0,5 ml trietanolamin P, 300 mg biru hidroksinaftol P dan dari buret 50 ml lebih kurang 30 ml dinatrium edetat 0,05 M LV. Tambahkan larutan natrium hidroksida P (45 dalam 100) sampai warna merah berubah menjadi biru jelas, kemudian lanjutkan penambahan tetes demi tetes sampai warna berubah menjadi ungu, kemudian tambahkan 0,5 ml lagi sampai pH larutan antara 12,3 dan 12,5. Lanjutkan titrasi dengan dinatrium edetat 0,05 M LV sampai titik akhir berwarna biru terang yang mantap selama tidak kurang dari 60 detik.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 6,807 mg CaSO₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAMFER Camphor



2-Bornanon [76-22-2]
C₁₀H₁₆O

BM 152,24

Kamfer adalah suatu keton yang diperoleh dari *Cinnamomum Camphora* (Linne) Nees et Ebermaier (Fam Lauraceae) (kamfer alam) atau dibuat secara sintetik (kamfer sintetik).

Pemerian Hablur, granul atau masa hablur; putih, atau tidak berwarna; jernih; bau khas tajam; rasa pedas dan aromatik; menguap perlahan-lahan pada suhu ruang; Bobot jenis lebih kurang 0,99.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol, kloroform dan eter; mudah larut dalam karbon disulfida, heksan, minyak lemak dan minyak menguap.

Jarak lebur <1021> Antara 174° dan 179°.

Rotasi jenis <1081> Antara +41° dan +43° untuk kamfer alam; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 g dalam 10 ml etanol P. Kamfer sintetik adalah bentuk rasemik, tidak optik aktif.

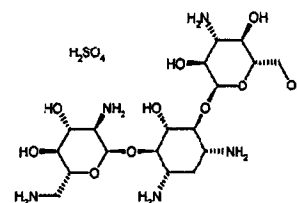
Air Larutan dalam n-heksan P (1 dalam 10) harus jernih.

Sisa senyawa tidak mudah menguap Tidak lebih dari 0,05 %; panaskan 2,0 g zat dalam cawan yang telah ditara di atas tangkap uap hingga tersublimasi sempurna. Keringkan residu pada suhu 120° selama 3 jam, dinginkan dan timbang; bobot tidak lebih dari 1,0 mg.

Halogen Tidak lebih dari 0,035%; campur 100 mg zat yang telah dihaluskan dengan 200 mg natrium peroksida P dalam tabung reaksi kaca keras bersih, kering, diameter dalam lebih kurang 25 mm dan panjang 20 cm. Gantung tabung dengan sudut lebih kurang 45° dengan menjepit tabung pada ujung atas dan panaskan tabung perlahan-lahan, mulai dekat ujung atas sampai bagian bawah hingga pembakaran sempurna. Larutkan residu dalam 25 ml air hangat, asamkan dengan asam nitrat P dan saring ke dalam tabung lain. Cuci tabung reaksi dan penyaring dua kali, tiap kali dengan 10 ml air panas. Tambahkan hasil cucian ke dalam filtrat. Pada filtrat tambahkan 0,50 ml perak nitrat 0,10 N, encerkan dengan air hingga 50 ml: larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari blangko yang dibuat dengan jumlah pereaksi yang sama ditambah 0,050 ml asam klorida 0,020 N.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindarkan dari panas berlebihan.

KANAMISIN SULFAT Kanamycin Sulphate



Kanamisin Sulfat (1:1) (*garam*) [133-92-6; 25389-94-0]
C₁₈H₃₆N₄O₁₁·H₂SO₄ BM 582,58

Kanamisin Sulfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 750 µg kanamisin, C₁₈H₃₆N₄O₁₁ per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam aseton, etil asetat dan benzen.

Baku pembanding *Amikasin BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFi*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan-isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. *Kanamisin Sulfat BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 10 mg zat dalam 1 ml air, tambahkan 1 ml larutan *ninhidrin P* (1 dalam 500) dalam *n-butanol P* dan 0,5 ml *piridin P*. Panaskan di atas tangas uap selama 5 menit dan tambahkan 10 ml air: terjadi warna lembayung tua.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg dan suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutan kalium fosfat monobasa P (7,5 dalam 100), jenuhkan selama 90 menit.

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah diaktifkan dengan memanaskan pada suhu 110° selama 1 jam yang segera didinginkan sebelum digunakan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam air hingga kadar 30 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kanamisin Sulfat BPFi*, larutkan dalam air hingga kadar 30 mg per ml.

Enceran Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan air hingga kadar 0,90 mg per ml.

Penampak bercak Larutan ninhidrin P dalam *butanol P* (1 dalam 100).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 1 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, keringkan lempeng pada suhu 110° selama 10 menit: harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga *R_f* bercak utama *Larutan baku* dan jika terdapat bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku*.

Syarat lain Jika etiket menyatakan bahwa kanamisin sulfat steril, maka harus memenuhi persyaratan *Sterilitas* dan *Endotoksin Bakteri* seperti tertera pada *Injeksi Kanamisin*. Jika etiket menyatakan bahwa kanamisin sulfat harus dilakukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, maka harus memenuhi persyaratan *Endotoksin Bakteri* pada *Injeksi Kanamisin*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium hidroksida 0,115 N*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Amikasin BPFi* dan *Kanamisin Sulfat BPFi*, larutkan dalam air hingga kadar masing-masing berturut-turut lebih kurang 0,02 dan 0,008 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kanamisin Sulfat BPFi*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,008 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, elektroda emas, elektroda pembanding perak-perak klorida, kolom pelindung yang berisi bahan pengisi L47 dan kolom analitik 25 cm x 4 mm yang berisi bahan pengisi L47. Detektor elektrokimia digunakan dalam mode amperometrik terpadu dengan rentang 300 nC dan keluaran 1 V skala penuh. Potensial diprogram sebagai berikut:

| Waktu (detik) | Potensial (V) | Integrasi |
|---------------|---------------|-----------|
| 0,00 | +0,04 | |
| 0,30 | +0,04 | mulai |
| 0,50 | +0,04 | akhir |
| 0,51 | +0,80 | |
| 0,70 | +0,80 | |
| 0,71 | -0,80 | |
| 0,90 | -0,80 | |

Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif kanamisin dan amikasin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, *R*, antara kanamisin dan amikasin tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg kanamisin, C₁₈H₃₆N₄O₁₁, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kanamisin Sulfat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kadar kanamisin dalam *Kanamisin Sulfat BPFi*, dalam µg per mg; *W* adalah bobot dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak kanamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI KANAMISIN SULFAT

Kanamycin Sulphate Injection

Injeksi Kanamisin mengandung Kanamisin Sulfat setara dengan kanamisin, C₁₈H₃₆N₄O₁₁, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung pengawet dan dapar yang sesuai.

Baku pembanding *Amikasin BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFi*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan rekonstitusi dalam lemari pendingin. *Kanamisin Sulfat BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Larutan ini

memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Kapsul Kanamisin Sulfat*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,67 unit Endotoksin FI per mg kanamisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan cara penyaringan membran.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan resolusi*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kanamisin Sulfat*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air, hingga kadar kanamisin lebih kurang 0,006 mg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kanamisin Sulfat*. Hitung jumlah dalam mg kanamisin, C₁₈H₃₆N₄O₁₁, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{CP}{1000} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah dalam mg kanamisin tiap ml injeksi yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar kanamisin dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah per ml seperti tertera pada etiket dan jumlah pengenceran; *C* adalah kadar *Kanamisin Sulfat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kadar kanamisin dalam µg per mg *Kanamisin Sulfat BPFi*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak kanamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe III.

KAPSUL KANAMISIN SULFAT

Kanamycin Sulphate Capsule

Kapsul Kanamisin Sulfat mengandung Kanamisin Sulfat setara dengan kanamisin, C₁₈H₃₆N₄O₁₁, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Amikasin BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya. **Kanamisin Sulfat BPFI**; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fasa gerak Larutan kalium fosfat monobasa P (15 dalam 100).

Penjerap Campuran *Silika gel P* setebal 0,25 mm yang telah dipanaskan pada suhu 110° selama 1 jam dan didinginkan segera sebelum digunakan.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam air hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Kanamisin Sulfat BPFI* dalam air hingga kadar 1 mg per ml.

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* dalam *butanol P* (1 dalam 100).

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan selama 18 jam dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Keringkan lempeng pada suhu 110° selama 10 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *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*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, yang terlarut dengan cara seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan resolusi*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kanamisin Sulfat*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul. Keluarkan semua isi kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 80 mg kanamisin, masukkan

ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 50 ml air, aduk hingga larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kanamisin Sulfat*. Hitung jumlah dalam mg kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$125 CP \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kanamisin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kadar kanamisin dalam µg per mg *Kanamisin Sulfat BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kanamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAOLIN RINGAN

Light Kaolin

Kaolin Ringan adalah aluminium silika hidrat alam; bebas dari sebagian besar cemaran dengan cara elutriasi dan dikeringkan; mengandung zat pendispersi yang sesuai.

Pemerian Serbuk putih, ringan; tidak mengandung butiran kasar; tidak atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam asam mineral.

Identifikasi

A. Pijarkan 1 g zat dengan 2 g *natrium karbonat anhidrat P*, hangatkan residu dengan 10 ml air, saring dan bilas penyaring dengan 5 ml air, simpan residu. Pada campuran filtrat dan air bilasan tambahkan 3 ml *asam klorida P*: terbentuk endapan seperti gelatin.

B. Larutkan residu pada uji A dalam 10 ml *asam klorida 2 N*. Larutan ini menunjukkan reaksi *Aluminium* cara D seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

C. Gerus 2 g zat dengan 2 ml air: terbentuk campuran yang mudah mengalir.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Susut pemijaran <1111> Tidak lebih dari 15,0%.

Klorida Tidak lebih dari 330 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada uji batas *Klorida* dalam *Klorokuin Sulfat* menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Refluks 1,0 g zat dalam 80 ml air dan 20 ml *asam nitrat 2 N* selama 5 menit, dinginkan dan saring. Pada 15 ml filtrat tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N*.

Arsen <321>Metode III Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan dengan mendispersikan 500 mg zat dalam 25 ml air.

Logam berat <371>Metode II Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 12 ml larutan yang dibuat sebagai berikut: Refluks 6,0 g zat dalam 70 ml air dan 10 ml *asam klorida P* di atas tangas air selama 15 menit dan saring. Pada 40 ml filtrat tambahkan 0,5 ml *asam nitrat P* dan uapkan hingga hampir kering. Tambahkan 20 ml air, 2 g *amonium klorida P* dan 2 g *amonium tiosianat P*. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml campuran *amilalkohol P-eter P* volume sama. Pada lapisan air tambahkan 2 g *asam sitrat P* dan encerkan dengan air hingga 60 ml. Gunakan *Larutan baku timbal (1 bpj)* sebagai pembanding.

Partikel kasar Tidak lebih dari 25 mg; lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan 5 g ke dalam tabung tertutup, (ukuran lebih kurang 16 cm x 35 mm), tambahkan 60 ml larutan *natrium pirofosfat P* 1%, kocok baik dan diamkan selama 5 menit. Pipet 50 ml pada lebih kurang 5 cm di bawah permukaan cairan. Pada sisa cairan, tambahkan 50 ml air, kocok, diamkan selama 5 menit dan pipet 50 ml seperti yang dilakukan sebelumnya. Ulangi dengan cara yang sama dan kumpulkan suspensi hingga diperoleh 400 ml. Pindahkan sisa cairan ke dalam cawan penguap dan uapkan di atas tangas air hingga kering, kemudian keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Partikel halus Dispersikan 5 g zat dalam 250 ml air dengan pengocokan kuat selama 2 menit dalam labu bersumbat, tuang segera ke dalam tabung kaca diameter 5 cm dan pipet 20 ml ke dalam cawan kaca. Uapkan hingga kering dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Biarkan sisa suspensi pada suhu 20° selama 4 jam dan pipet 20 ml tepat 5 cm di bawah permukaan, tanpa mengganggu sedimen pindahkan ke dalam cawan kaca. Uapkan hingga kering dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Bobot sisa bagian kedua tidak kurang dari 70% terhadap bobot sisa bagian pertama.

Zat yang larut Tidak lebih dari 10 mg; lakukan penetapan sebagai berikut: refluks 2 g zat dalam 100 ml *asam klorida 0,2 N* selama 5 menit, dinginkan dan saring. Uapkan 50 ml filtrat hingga kering dan pijarkan residu pada suhu 600° selama 30 menit.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPAS MURNI

Kapas Tidak Berlemak Cotton

Kapas Murni adalah bulu dari biji *Gossypium hirsutum* Linne, atau spesies *Gossypium* (Familia *Malvaceae*) yang dibudidayakan, dibebaskan dari lemak dan kotoran yang melekat, dikelantang dan disterilkan dalam wadah akhir.

Pemerian Bulu seperti benang halus, warna putih; di bawah mikroskop nampak sebagai benang berongga, terpilin, bergaris dan ujungnya agak menebal; praktis tidak berbau dan tidak berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam pelarut umum; larut dalam tembaga(II) oksida amonia.

Keasaman-kebasaan Jenuhkan lebih kurang 10 g dengan 100 ml *air bebas karbondioksida P*, tekan dengan batang kaca, masukkan cairan yang diperoleh ke dalam dua cawan porselen putih masing-masing 25 ml. Ke dalam 1 cawan tambahkan 3 tetes *fenolftalein LP* dan ke dalam cawan lain tambahkan 1 tetes *jingga metil LP*: kedua cairan tidak berwarna merah muda.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,20%; lakukan penetapan menggunakan lebih kurang 5,0 g zat. Masukkan ke dalam cawan porselen atau cawan platina dan basahi dengan *asam sulfat 2 N*. Panaskan hati-hati hingga menjadi arang. Pijarkan hingga terjadi pengarangan sempurna.

Zat larut dalam air Tidak lebih dari 0,35%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 10 g zat, masukkan ke dalam gelas piala berisi 1000 ml air dan didihkan perlahan-lahan selama 30 menit, tambahkan air untuk mempertahankan volume. Tuang air melalui corong ke dalam wadah lain dan tekan kapas dengan batang pengaduk kaca untuk menghilangkan air, cuci kapas dalam corong dua kali, tiap kali dengan 250 ml air mendidih, setiap kali pencucian kapas ditekan. Saring kumpulan ekstrak dan air cucian, cuci penyaring dengan air panas. Uapkan kumpulan ekstrak dan air cucian hingga volume kecil, masukkan ke dalam cawan porselen atau platina yang telah ditara, uapkan hingga kering dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Lemak Tidak lebih dari 0,7%; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 10±0,01 g ke dalam alat Soxhlet dengan labu penampung yang sudah ditara dan ekstraksi dengan *eter P* selama 5 jam dengan kecepatan sedemikian hingga aliran eter tidak kurang dari 4 sirkulasi tiap jam. Larutan eter dalam labu tidak menunjukkan sesepora berwarna biru, hijau atau coklat. Uapkan ekstrak sampai kering dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Zat warna Masukkan lebih kurang 10 g zat ke dalam perkolator sempit dan ekstraksi perlahan-lahan dengan *etanol P* sampai diperoleh 50 ml perkolat: amati dari atas cairan setinggi 20 cm dalam tabung pembanding: perkolat boleh berwarna kekuningan, tetapi tidak boleh berwarna biru atau hijau.

Bahan asing lain Bahan yang digunakan untuk penetapan *Panjang Serat <951>*, Tidak boleh mengandung noda minyak atau partikel logam.

Panjang serat <951> dan **Daya serap <1221>** Keluarkan kapas dari kemasan dan kondisikan selama

tidak kurang dari 4 jam dalam atmosfer baku dengan kelembaban relatif $65\% \pm 2\%$ pada suhu $21^\circ \pm 1,1^\circ$ sebelum penetapan.

Panjang serat Tetapkan panjang serat kapas murni seperti tertera pada *Panjang Serat* <951>. Tidak kurang dari 60% serat dalam bobot, mempunyai panjang 12,5 mm atau lebih dan tidak lebih dari 10% serat dalam bobot, mempunyai panjang 6,25 mm atau kurang.

Daya serap Lakukan seperti tertera pada *Uji Daya Serap* <1221>. Kapas harus tenggelam dalam waktu tidak lebih dari 10 detik pada suhu 25° dan kapas menyerap air tidak kurang dari 24 kali bobotnya.

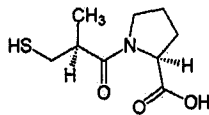
Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Wadah dan penyimpanan Kemasan dalam bentuk gulungan tidak lebih dari 500 g zat dengan putaran berkesinambungan, dilapisi kertas tipis di bawah seluruh gulungan, lebar kertas cukup untuk dilipat menutupi tepi gulungan dengan jarak 25 mm, digulung erat dan merata dan dimasukkan ke dalam wadah tertutup baik dan disegel. Dapat dikemas dalam wadah jenis lain yang menjamin sterilitas produk.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPTOPRIL

Captopril



1-[(2S)-3-Merkapto-2-metilpropionil]-L-prolina [62571-86-2]

$C_9H_{15}NO_3S$

BM 217,28

Kaptopril mengandung tidak kurang dari 97,5 % dan tidak lebih dari 102,0 % $C_9H_{15}NO_3S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; bau khas seperti sulfida. Melebur pada suhu $104^\circ - 110^\circ$.

Kelarutan Mudah larut dalam air, metanol, etanol, dan kloroform.

Baku pembanding *Kaptopril BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Garam dari *Asam 3-merkapto-2-metilpropanoat* dan *1,2-Difeniletilamin BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kaptopril BPF1*.

Rotasi jenis <1081> Tidak kurang dari -125° dan tidak lebih dari -134° , dihitung terhadap zat yang telah

dikeringkan, lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol mutlak P* yang mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0 %; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2 %.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bjp.

Zat sejenis Tidak lebih dari 0,1 %. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Cemaran (Asam 3-merkapto-2-metilpropanoat)

Pereaksi sililasi Buat larutan tert-butildimetil klorosilan dalam N-metil-N-tert-butildimetil sililtrifluoroasetamida (1 dalam 100).

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 0,4 ml asam 3-merkaptopropanoat ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *metilen klorida P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Garam dari *Asam 3-merkapto-2-metilpropanoat* dan *1,2-Difeniletilamin BPF1*, larutkan dalam *metilen klorida P* dan encerkan dengan *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 12 mg per ml. [Catatan Buat segar bila hendak digunakan. *Larutan ini stabil selama lebih kurang 5 jam.*]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, pertahankan suhu pada lebih kurang 310° dan kolom kapiler silika 15 mm x 0,32 mm dilapisi $1 \mu\text{m}$ fase diam G27 dan pemisahan sistem injeksi dilapisi dengan wol kaca yang telah disililasi dengan perbandingan pemisahan lebih kurang 25:1, pertahankan suhu lebih kurang 250° . Pertahankan suhu kolom pada 125° selama 11 menit setelah penyuntikan, naikan suhu 30° per menit hingga 300° dan pertahankan selama 8 menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dan laju alir lebih kurang 1,7 ml per menit pada 125° , selanjutnya laju alir lebih kurang 25 ml per menit.

Prosedur Pada dua tabung vial yang bertutup ulir masukkan masing-masing 0,5 ml *metilen klorida P*. Tambahkan 25,0 μl *Larutan baku* pada salah satu tabung. Masukkan lebih kurang 100 mg kaptopril pada tabung kedua dan campur. Tambahkan 15,0 μl *Larutan baku internal* dan 0,4 ml *Pereaksi sililasi* pada tiap tabung, tutup rapat tabung dengan penutup ulir dan campur hati-hati dengan pengocok vortex. Letakkan tabung pada lempeng pemanas pada suhu 60° selama 30 menit, angkat dan biarkan dingin. Suntikkan 1,0 μl *Larutan baku* ke dalam kromatograf dan rekam luas puncak dari larutan baku internal dan garam dari asam 3-merkaptopropanoat dan 1,2-difenil-etilamin (MMPA). Perbandingan simpangan baku relatif luas puncak MMPA dan luas puncak larutan baku internal pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif derivat silil dari larutan baku internal dan derivat silil dari MMPA berturut-turut adalah lebih kurang 0,85 dan 1,0. Dengan cara yang sama suntikkan sejumlah volume 1,0 μl

Larutan uji. Hitung persentase asam 3-merkpto-2-metilpropanoat dalam kaptopril yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{120,17}{317,45}\right)\left(\frac{2,5C}{W}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

120,17 dan 317,45 berturut-turut adalah bobot molekul asam 3-merkpto-2-metilpropanoat dan MMPA; C adalah kadar Garam dari Asam 3-merkpto-2-metilpropanoat dan 1,2-Difeniletamin BPFi dalam mg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot kaptopril dalam mg; R_S dan R_U berturut-turut adalah perbandingan luas puncak asam 3-merkpto-2-metilpropanoat dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode I Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Titran kalium iodat 0,1 N Larutkan 3,567 g kalium iodat P yang telah dikeringkan pada 110° hingga bobot tetap, dalam air hingga 1000,0 ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca berisi 100 ml air, larutkan, tambahkan 10 ml asam sulfat 3,6 N, 1 g kalium iodida P dan 2 ml kanji LP. Titrasi dengan kalium iodat 0,1 N sampai warna biru lemah yang bertahan selama tidak kurang dari 30 detik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml kalium iodat 0,1 N
setara dengan 21,73 mg $C_9H_{15}NO_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KAPTOPRIL

Captopril Tablet

Tablet Kaptopril mengandung Kaptopril, $C_9H_{15}NO_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kaptopril BPFi*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Kaptopril Disulfida BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kaptopril ke dalam labu bulat. Tambahkan 25 ml metanol P, aduk selama 30 menit menggunakan pengaduk magnetik dan sentrifus. Gunakan larutan jernih.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFi*. Larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml.

Volume penotolan 50 μ l.

Fase gerak Campuran toluen P-asam asetat glasial P-metanol P (75:25:1).

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*. Tandai bercak pada kromatogram dengan menyemprotkan campuran segar dari 1 bagian volume amonium hidroksida P dan 6 bagian volume larutan 5,5-ditiobis (asam 2-nitrobenzoat) P 0,04% dalam metanol P.

Disolusi <1231> [*Catatan Media disolusi diawadarkan secara sempurna untuk mengurangi paparan udara terhadap kaptopril dan segera lakukan analisa.*]

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01N.

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah kaptopril $C_9H_{15}NO_3S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kaptopril BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 205 nm.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_9H_{15}NO_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Batas kaptopril disulfida Tidak lebih dari 3,0%. [*Catatan Lindungi larutan dari paparan udara. Gunakan dalam waktu 8 jam setelah pembuatan.*] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFi* dan *Kaptopril Disulfida BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak*, hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg dan 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kaptopril disulfida BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg kaptopril, masukkan dalam tabung sentrifuga yang sesuai. Tambahkan 25,0 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 15 menit dan sentrifus. Gunakan larutan jernih sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan kandungan hidrokarbon lebih kurang 15%. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram

dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif kaptopril dan kaptopril disulfida berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara kaptopril dan kaptopril disulfida dalam *Larutan kesesuaian sistem* tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kaptopril disulfida dalam zat uji dengan rumus:

$$2500 \frac{C}{W} \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kaptopril Disulfida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah jumlah mg kaptopril dalam serbuk tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak kaptopril disulfida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar [Catatan Lindungi larutan dari paparan udara. Gunakan dalam waktu 8 jam.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 550 ml metanol *P* dan 450 ml air yang mengandung 0,50 ml asam fosfat *P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFi* dan *Kaptopril Disulfida BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg dan 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 tablet, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Fase gerak* hingga lebih kurang setengah kapasitas labu tentukur dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok secara mekanik selama 15 menit dan saring. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar kaptopril lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan kandungan hidrokarbon lebih kurang 15%. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif kaptopril dan kaptopril disulfida berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara kaptopril dan kaptopril disulfida tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak kurang dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

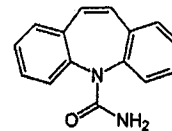
respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kaptopril, C₉H₁₅NO₃S, dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D} \right) C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah mg kaptopril dalam tiap tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar kaptopril dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Kaptopril BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak kaptopril dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KARBAMAZEPIN Carbamazepine



5H-Dibenz[b,f]azepina-5-karboksamida [298-46-4]

C₁₅H₁₂N₂O

BM 236,27

Karbamazepin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₅H₁₂N₂O, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan aseton.

Baku pembanding *Karbamazepin BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFi*.

Difraksi sinar-X <811> Difraksi sinar-X menunjukkan pola yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFi*.

Keasaman Tambahkan 2,0 g zat ke dalam 40,0 ml air, kocok selama 15 menit dan saring melalui kertas saring. Pipet 10 ml filtrat dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV* menggunakan buret 10 ml dan 1 tetes *fenolftalein LP* sebagai indikator, lakukan titrasi blangko: tidak lebih dari 1,0 ml *natrium hidroksida 0,01 N* diperlukan untuk tiap 1,0 g karbamazepin.

Kebasaan Pada 10,0 ml filtrat di atas tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *asam klorida 0,01 N LP*

menggunakan buret 10-ml, lakukan penetapan blangko: tidak lebih dari 1,0 ml asam klorida 0,01 N diperlukan untuk setiap 1,0 g zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Klorida <361> tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dalam 20,0 ml air, dididihkan selama 10 menit, dinginkan, tambahkan air hingga 20,0 ml dan saring; 10,0 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 0,10 ml asam klorida 0,020 N.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,2% untuk cemaran tunggal dan tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran total dengan menggunakan Cara I dan II.

Cara I

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan resolusi Timbang sejumlah fenitoin dan Karbamazepin BPF1, larutkan dalam metanol P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,6 mg dan 0,2 mg per ml. Encerkan bertahap dengan Fase gerak hingga kadar masing-masing lebih kurang 60 µg dan 20 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Karbamazepin BPF1, larutkan dalam metanol P. Encerkan bertahap dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam metanol P hingga kadar 4,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. [Catatan Cuci kolom dengan 50 hingga 100 ml metanol P, sebelum dan sesudah di gunakan.] Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak fenitoin dan karbamazepin tidak kurang dari 2,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif fenitoin dan karbamazepin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl). Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persen tiap puncak selain puncak karbamazepin, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar Karbamazepin BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar karbamazepin dalam mg per ml Larutan uji; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak selain puncak karbamazepin dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Cara II

Fase gerak Buat campuran air-metanol P-asetonitril P (10:7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan resolusi Timbang sejumlah iminostilbena dan Karbamazepin BPF1 dalam metanol P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 12,5 µg dan 5,0 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Karbamazepin BPF1, larutkan dalam metanol P, encerkan secara bertahap dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam metanol P hingga kadar 4,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak karbamazepin dan iminostilbena tidak kurang dari 10,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif karbamazepin dan iminostilbena berturut-turut adalah lebih kurang 0,3 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase tiap puncak selain puncak karbamazepin, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar Karbamazepin BPF1 dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar karbamazepin dalam mg per ml Larutan uji; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak selain puncak karbamazepin dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran air-metanol P-metilen klorida P (40:30:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 60 mg fenitoin, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 80 ml metanol P dan encerkan dalam metanol P sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga diperoleh kadar *Karbamazepin BPFi* lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. [Catatan Bilas kolom dengan 50 - 100 ml *metanol P* sebelum dan sesudah digunakan.] Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif fenitoin dan *karbamazepin* berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg *karbamazepin*, $C_{15}H_{12}N_2O$, dalam *karbamazepin* yang digunakan dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Karbamazepin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *karbamazepin* dan fenitoin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL KARBAMAZEPIN Carbamazepine Oral Suspension

Suspensi Oral *Karbamazepin* mengandung *Karbamazepin*, $C_{15}H_{12}N_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Karbamazepin BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFi*.

Identifikasi Masukkan 5 ml suspensi oral ke dalam corong pisah yang berisi 20 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan ekstraksi dengan 25 ml *kloroform P*. Lewatkan ekstrak melalui kertas saring yang berisi *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala. Bilas *natrium sulfat anhidrat* dengan 10 ml *kloroform P* dan tambahkan bilasan ke dalam ekstrak. Uapkan ekstrak *kloroform* dengan bantuan aliran *nitrogen P* sampai kering. Larutkan residu dalam 10 ml *metilenklorida P*. Spektrum serapan inframerah larutan ini menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFi*.

Uji batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 100 koloni per g, tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume berpindah <1261> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Karbamazepin*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral yang baru dikocok setara dengan lebih kurang 200 mg *karbamazepin*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 70 ml *metanol P*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit, sonikasi selama lebih kurang 2 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Diamkan larutan selama 10 menit, pipet 10 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Untuk penetapan uji kesesuaian sistem, campur 10,0 ml *Larutan uji* dan 10,0 ml *Larutan kesesuaian sistem*.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Karbamazepin*. Hitung jumlah dalam mg *karbamazepin*, $C_{15}H_{12}N_2O$, dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Karbamazepin 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 Simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, hindari pembekuan dan panas berlebih.

TABLET KARBAMAZEPIN Carbamazepine Tablet

Tablet Karbamazepin mengandung Karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 108,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Karbamazepin BPFi: lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 250 mg karbamazepin, masukkan ke dalam gelas piala 50 ml, tambahkan 15 ml *aseton P*, dididihkan selama 5 menit. Saring selagi panas ke dalam gelas piala ke dua, cuci penyaring dua kali, tiap kali dengan 5 ml *aseton P* panas. Uapkan dengan aliran *nitrogen P* hingga lebih kurang 5 ml dan dinginkan dalam tangas es sampai terbentuk hablur. Saring hablur, cuci dengan 3 ml *aseton P* dingin dan keringkan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 30 menit: hablur menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Karbamazepin*.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Serbukkan 20 tablet dan timbang saksama lebih kurang 1,5 g serbuk dalam cawan penguap yang telah ditara. Lakukan pengeringan pada suhu 120° selama 2 jam.

Disolusi <1231>

UNTUK TABLET KUNYAH 100 mg

UJI Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 1.

Media disolusi: 900 ml air yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 1%.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Karbamazepin BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 288 nm.

[Catatan Dapat digunakan sejumlah metanol *P* tidak lebih dari 1% dari jumlah volume akhir Larutan baku untuk melarutkan karbamazepin.]

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{12}N_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan *Tabel Penerimaan* seperti tertera pada *Uji Disolusi* <1231>, dengan pengecualian berikut: pada S_2 tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q-5%; pada S_3 tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q-10% dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih kecil dari Q-5%.

UNTUK TABLET 200 MG

UJI 2 Jika memenuhi uji ini, pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 2.

Media disolusi, Alat dan Prosedur lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Waktu dan Toleransi Dalam waktu 15 menit, harus larut antara 45% dan 75%; dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{12}N_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan *Tabel Penerimaan 1* seperti tertera pada *Pelepasan Obat* <961> dengan pengecualian berikut: untuk waktu 15 menit, pada L_2 tidak satu unit pun yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; pada L_3 , tidak satu unitpun lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan. Untuk waktu 60 menit pada L_2 tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q-5%; pada L_3 tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q-10%; dan tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari Q-5%.

UJI 3 Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 3.

Media disolusi, Alat dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *UJI 1*.

Waktu dan Toleransi Dalam waktu 15 menit, harus larut antara 60% dan 85%; dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{12}N_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan *Tabel Penerimaan 1* seperti tertera pada *Pelepasan obat* <961> dengan pengecualian berikut: untuk waktu 15 menit, pada L_2 tidak satu unit pun yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; pada L_3 tidak satu unit pun lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan. Untuk waktu 60 menit pada L_2 tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q-5%; pada L_3 tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q-10% dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih kecil dari Q-5%.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 1000 ml dari air-*metanol P-tetrahidrofur* *P* (85:12:3) tambahkan 0,22 ml *asam format P*, campur, kemudian tambahkan 0,5 ml *trietilamina P* dan campur. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah tertentu *Karbamazepin BPFi* dan 10,11-dihidrokarbamazepin dalam *metanol P*, jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar berturut-turut 0,1 dan 0,5 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Karbamazepin BPFi* dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 2 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg karbamazepin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 40-ml *metanol P*, sonikasi selama lebih kurang 15 menit. Biarkan dingin sampai suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring, buang 10 ml filtrat pertama. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *metanol P*-air (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom baja tahan karat 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara 10,11-dihidrokarbamazepin dan karbamazepin dalam *Larutan kesesuaian sistem* tidak kurang dari 1,70 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 karbamazepin, C₁₅H₁₂N₂O, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

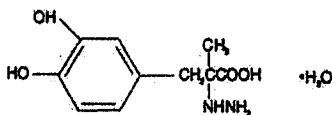
$$500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Karbamazepin 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, sebaiknya dari kaca. Cantumkan "Simpan di tempat kering. Hindarkan dari kelembaban".

Penandaan Mencantumkan uji disolusi sesuai jenis tablet.

KARBIDOPA Carbidopa



Asam(-)-L- α -hidrazino-3,4-dihidroksi- α -metilhidrosinamat monohidrat [38821-49-7]
C₁₀H₁₄N₂O₄·H₂O
Anhidrat [28860-95-9]

BM 244,25
BM 226,23

Karbidopa mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₀H₁₄N₂O₄·H₂O.

Pemerian Serbuk; putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan metanol; mudah larut dalam *asam klorida 3 N*; praktis tidak larut dalam etanol, aseton, kloroform dan eter.

Baku pembanding *Karbidopa BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; pada sebagian bahan lain lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° hingga bobot tetap dan gunakan sebagai koreksi pada analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Karbidopa BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Metildopa BPFi*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbidopa BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -21,0° dan -23,5° dihitung sebagai monohidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam larutan *aluminium klorida P* 0,7 g per ml (dibuat dari garam aluminium heksahidrat) yang telah disaring, atur pH hingga 1,5 dengan penambahan *natrium hidoksida 0,25 N*.

Susut pengeringan <1121> Tidak kurang dari 6,9% dan tidak lebih dari 7,9%; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Metildopa dan Senyawa Sejenis A Karbidopa Masing-masing tidak lebih dari 0,5%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku cemaran Timbang saksama sejumlah *Metildopa BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Karbidopa BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,5 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku cemaran* dan

Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif metildopa, karbidopa dan senyawa sejenis A karbidopa berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,0 dan 1,8. Hitung persentase metildopa dan senyawa sejenis A karbidopa dalam zat dengan rumus :

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar Metildopa BPFi atau Senyawa Sejenis A Karbidopa BPFi dalam µg per ml Larutan baku cemaran; C_u adalah kadar zat dalam µg per ml Larutan uji; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak metildopa atau senyawa sejenis A karbidopa dari Larutan uji dan Larutan baku cemaran.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran etanol P-natrium fosfat monobasa 0,05 M (1:19), atur pH hingga 2,7 dengan penambahan asam fosfat P dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian system Buat larutan Karbidopa BPFi dan Metildopa BPFi dalam Fase gerak hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Karbidopa BPFi, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. [Catatan Jika perlu lakukan pemanasan hati-hati dan ultrasonifikasi untuk melarutkan.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian system, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif metildopa dan karbidopa berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, R, antara karbidopa dan metildopa tidak kurang dari 0,9. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karbidopa, $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$, dalam zat dengan rumus:

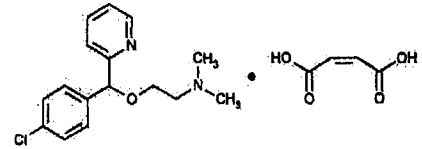
$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar Karbidopa BPFi sebagai monohidrat dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji; r_u dan r_s berturut-turut

adalah respons puncak utama dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KARBINOKSAMIN MALEAT Carbinoxamine Maleate



2-[p-Kloro-α-[2-(dimetilamino)etoksi]benzil]piridin maleat (1:1) [3505-38-2]

$C_{16}H_{19}ClN_2O \cdot C_4H_4O_4$

BM 406,86

Karbinoksamin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{19}ClN_2O \cdot C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan kloroform; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding Karbinoksamin Maleat BPFi; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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 Karbinoksamin Maleat BPFi.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per ml dalam metanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Karbinoksamin maleat BPFi. Serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 260 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 116° dan 121°; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan.

pH <1071> Antara 4,6 dan 5,1; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan baku Gunakan pelarut *kloroform P*.

Larutan uji Gunakan pelarut *kloroform P*.

Fase gerak Buat campuran *sikloheksan P-kloroform P-dietilamina P* (75:15:10).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna hijau biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 20,34 mg C₁₆H₁₉ClN₂O.C₄H₄O₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

**KARBOKSIMETILSELULOSA NATRIUM
Carboxymethylcellulose Sodium**

Garam selulosa karboksilmetil eter natrium
[9004-32-4]

Karboksimetilselulosa Natrium adalah garam natrium dari polikarboksimetil eter selulosa, mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 9,5% natrium (Na) dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk atau granul; putih sampai krem; higroskopik.

Kelarutan Mudah terdispersi dalam air membentuk larutan koloidal; tidak larut dalam etanol, eter dan pelarut organik lain.

Identifikasi

Larutan uji Tambahkan 1 g zat pada 50 ml air sambil diaduk hingga terdispersi homogen. Lanjutkan pengadukan hingga diperoleh larutan jernih dan gunakan larutan ini untuk pengujian sebagai berikut:

A. Encerkan 1 ml *Larutan uji* dengan 1 ml air dalam tabung reaksi kecil, tambahkan 5 tetes *1-naftol LP*. Miringkan tabung dan tuangkan 2 ml *asam sulfat P* dengan hati-hati melalui dinding tabung; terjadi warna merah ungu pada bidang batas antara dua lapisan.

B. Pada 5 ml *Larutan uji*, tambahkan 5 ml *barium klorida LP*; terbentuk endapan halus putih.

C. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj; tambahkan 1 ml larutan *hidroksilamina hidroklorida P* (1 dalam 5) ke dalam larutan residu.

Penetapan kekentalan <1051> Tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari yang tertera pada etiket

untuk kadar larutan 2%; tidak kurang dari 75,0% dan tidak lebih dari 140,0% dari yang tertera pada etiket; timbang saksama sejumlah zat yang tidak dikeringkan dan bila dilarutkan setara dengan 200 g larutan zat, yang telah dikeringkan, pada konsentrasi yang dinyatakan. Tambahkan zat sedikit demi sedikit sambil diaduk ke dalam lebih kurang 180 ml air dalam botol bermulut lebar yang telah ditara. Lanjutkan pengadukan dengan cepat hingga seluruhnya basah. Tambahkan air secukupnya hingga berat 200 g, biarkan sambil sekali-kali diaduk hingga larut sempurna. Ukur kekentalan pada suhu 25°±0,2° menggunakan viskosimeter rotasi, sistem mencapai kesetimbangan sebelum pembacaan akhir.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 80 ml *asam asetat glasial P*, panaskan di dalam tangas air mendidih selama 2 jam, dinginkan hingga suhu ruang dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 2,299 mg Na

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket mencantumkan kekentalan dalam larutan yang dinyatakan konsentrasinya.

**KARBON DIOKSIDA
Carbon Dioxide**

Karbon dioksida [124-38-9]
CO₂

BM 44,01

Karbon Dioksida mengandung tidak kurang dari 99,0% CO₂.

[Catatan Pengujian berikut ini dirancang untuk menyatakan kualitas karbon dioksida dalam kedua fase yaitu uap dan cairan yang berada dalam silinder yang sebelumnya belum pernah dibuka. Kurangi tekanan wadah sedemikian rupa dengan alat pengatur. Lakukan pengambilan zat uji secara benar sehingga terlepasnya karbon dioksida dari peralatan pengambilan contoh sekecil mungkin. Ukur gas dengan volume meter gas aliran menurun dari tabung detektor untuk memperkecil kontaminasi atau berubahnya zat uji. Lakukan pengujian dengan urutan sesuai daftar. Jenis tabung detektor yang digunakan dalam pengujian ini tertera pada *Pereaksi dalam Pereaksi, Indikator dan Larutan.*]

Identifikasi Alirkan 100±5 ml yang dilepaskan dari fase uap dari isi wadah melalui *tabung detektor karbon dioksida* dengan kecepatan yang ditetapkan untuk

tabung: perubahan indikator menjangkau seluruh kisaran indikasi tabung.

Karbon monoksida Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 10 bpj; alirkan 1050 ± 50 ml yang dilepaskan dari fase uap dari isi wadah melalui *tabung detektor karbon monoksida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Hibidrogen sulfida Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 1 bpj; alirkan 1050 ± 50 ml yang dilepaskan dari fase uap melalui *tabung detektor hidrogen sulfida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Nitrogen oksida Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 2,5 bpj; alirkan 550 ± 50 ml yang dilepaskan dari fase uap melalui *tabung detektor nitrogen oksida-nitrogen dioksida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Nitrogen dioksida Perubahan indikator menunjukkan tidak lebih dari 2,5 bpj; atur wadah sedemikian rupa hingga jika katup dibuka, isi bagian fase cair dilepas melalui tabung yang cukup panjang untuk dapat menguapkan semua cairan pada saat melewati saluran tersebut dan untuk mencegah pembekuan pada bagian dalam tabung detektor. Lepaskan ke dalam aliran cairan secukupnya untuk memperoleh 550 ml spesimen uap, ditambahkan kelebihan guna menjamin pengusiran udara dari sistem. Alirkan 550 ± 50 ml gas ini melalui *tabung detektor nitrogen oksida-nitrogen dioksida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Amonia Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 25 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Nitrogen dioksida*, menggunakan zat uji sejumlah 1050 ± 50 ml yang dilewatkan melalui *tabung detektor amonia* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Belerang dioksida Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Nitrogen dioksida* menggunakan zat uji sejumlah 1050 ± 50 ml yang dilewatkan melalui *tabung detektor belerang dioksida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

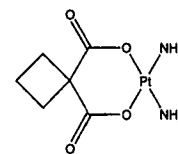
Air Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 150 mg per m^3 . Bilas regulator yang telah dibilas dengan 5 liter atau lebih gas uji. Lewatkan 50 ± 5 liter gas yang dilepaskan dari fase uap melalui *tabung detektor uap air* yang dihubungkan dengan regulator memakai pipa logam atau polietilena dengan panjang minimum. Ukur gas yang melalui tabung detektor dengan alat pengukur aliran gas pada laju alir 2 liter per menit.

Penetapan kadar [Catatan Pengambilan zat uji untuk penetapan kadar dapat dilakukan dari fase uap untuk kemudahan, tetapi akibatnya akan menambah volume residu. Jika spesifikasi 1 ml berlebih dari fase uap, dapat digunakan sediaan uji cairan.] Hubungkan buret gas 100 ml yang dilengkapi dengan pelampung gelembung dan kran 2 arah ke pipet serapan gas dengan kapasitas yang sesuai dengan cara menghubungkan pipet dengan salah satu saluran keluar buret. Isi buret dengan air yang sedikit diasamkan (dengan jingga metil menjadi merah muda). Isi pipet dengan larutan kalium hidroksida P (1 dalam 2). Dengan menyesuaikan pelampung gelembung dan pelampung air, dorong larutan kalium hidroksida untuk mengisi pipet dan sambungkan kapiler sampai kran, kemudian isi buret dengan pelampung air dan dorong melalui kran yang lain sedemikian sehingga semua gelembung gas dihilangkan dari sistem. Dorong ke dalam buret 100,0 ml zat uji yang diambil dari fase cair seperti tertera pada uji *Nitrogen dioksida*. Dengan menaikkan pelampung botol, paksakan dengan mendorong zat uji ke dalam pipet. Serapan dapat dibantu dengan mengosok-gosok pipet atau dengan mengalirkan zat uji antara pipet dan buret. Dorong setiap sisa gas ke dalam buret dan ukur volumenya: tidak lebih dari 1 ml gas yang tinggal.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah silinder.

KARBOPLATIN

Carboplatin



cis-Diamina(1,1-siklobutanadikarboksilato)platinum

[41575-94-4]

$C_6H_{12}N_2O_4Pt$

BM 371,25

Karboplatin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Perhatian: Hati-hati dalam menangani Karboplatin karena bersifat karsinogenik.

Pemerian Serbuk hablur tidak berwarna. Melebur pada suhu 200° dengan penguraian.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sangat sukar larut dalam aseton dan etanol.

Baku pembanding *Karboplatin BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Karboplatin BPFI.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung lebih kurang 10 mg zat per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%, gunakan formamida P sebagai pelarut.

Transmitan Tidak kurang dari 97%. Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam 6 ml air, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur persen transmitan menggunakan sel 1-cm pada panjang gelombang 440 nm, dengan air sebagai blangko.

Bahan tidak larut air Tidak lebih dari 0,5%. Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 150 ml. Tambahkan 100 ml air dan larutkan dengan cara mengaduk menggunakan batang pengaduk selama 30 menit. Dengan bantuan penghisap, saring melalui penyaring krus yang telah ditara. Bilas gelas piala dengan air dan pindahkan bilasan ke dalam krus. Keringkan krus pada suhu $130 \pm 10^\circ$ hingga bobot tetap.

Batas asam 1,1-siklobutanakarboksilat Tidak lebih dari 0,5%.

Pereaksi A Larutkan 8,5 g tetrabutylamonium hidrogen sulfat P dalam 80 ml air. Tambahkan 3,4 ml asam fosfat P dan atur pH hingga 7,55 dengan penambahan natrium hidroksida 10 N.

Fase gerak Tambahkan 20 ml *Pereaksi A* ke dalam campuran 880 ml air dan 100 ml asetonitril P, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku asam 1,1-siklobutanakarboksilat Timbang saksama sejumlah asam 1,1-siklobutanakarboksilat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Pindahkan 2,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Campur 1,0 ml *Larutan baku asam 1,1-siklobutanakarboksilat* dengan 1,0 ml *Larutan baku* yang dibuat seperti pada *Penetapan kadar*.

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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 30 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi LI. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi dengan injeksi berulang (lebih kurang 100 μ l) *Larutan kesesuaian*

sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak: waktu retensi relatif lebih kurang 0,65 untuk karboplatin dan 1,0 untuk asam 1,1-siklobutana karboksilat; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak asam 1,1-siklobutana karboksilat tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; resolusi, R, antara puncak karboplatin dan asam 1,1-siklobutana karboksilat tidak kurang dari 2,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama asam 1,1-siklobutana karboksilat. Hitung persentase asam 1,1-siklobutana karboksilat dalam zat uji dengan rumus:

$$5 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar asam 1,1-siklobutanakarboksilat dalam μ g per ml *Larutan baku*; W adalah bobot karboplatin dalam mg, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam 1,1-siklobutana karboksilat *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,25% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume *Larutan baku* yang tertera pada *Penetapan kadar*, dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 2,5 μ g per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti 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 dan ukur respons puncak. Jumlah respons puncak, tidak termasuk respons karboplatin dan asam 1,1-siklobutana karboksilat dari *Larutan uji*, tidak lebih dari dua kali respons karboplatin dari *Larutan baku* dan tidak ada respons puncak tunggal lebih besar dari puncak karboplatin dari *Larutan baku*.

Kandungan platina Antara 52,0% dan 53,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

[*Catatan Cuci semua peralatan gelas dengan asam nitrat dan bilas dengan air untuk mencegah terjadinya lapisan cermin dari endapan platina.*] Timbang saksama lebih kurang 0,25 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 600 ml. Tambahkan 400 ml air, larutkan perlahan-lahan dengan pemanasan hingga hampir mendekati titik didih, sambil sering diaduk dengan batang pengaduk kaca. Lakukan seperti tertera pada uji untuk *Kandungan platina* pada *Sisplatin*, dimulai dari "Jika sudah larut sempurna".

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (87:13), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karboplatin BPF1*, larutkan dalam air dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 30 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L8. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatograf terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,2%.

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 karboplatin, $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, dalam zat uji dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Karboplatin 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, terlindung cahaya.

KARBOPLATIN UNTUK INJEKSI

Carboplatin for Injection

Karboplatin untuk Injeksi adalah campuran terliofilisasi steril dari karboplatin dan manitol, mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ dari jumlah yang tertera pada etiket. [Perhatian Hati-hati dalam menangani *Karboplatin* karena bersifat karsinogenik.]

Baku pembanding *Karboplatin BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPF1*; [Catatan Bersifat patogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati

untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan konstitusi Pada saat pemakaian, larutan terkonstitusi yang disiapkan dari karboplatin untuk injeksi memenuhi syarat *Larutan konstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran *aseton P-air* (80:20).

Penampak bercak Tambahkan 5,6 g *timah(II) klorida P* ke dalam 10 ml *asam klorida P* dan aduk selama 5 menit. [Catatan Tidak perlu semua logam larut.] Tambahkan 90 ml air dan 1 g *kalium iodida P* dan aduk. Larutan dibuat segar setiap hari.

Larutan baku Buat larutan baku dalam air yang mengandung *Karboplatin BPF1* 10 mg per ml.

Larutan uji Larutkan seluruh isi dari satu wadah dengan air sampai diperoleh karboplatin 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dilapisi kertas saring dan dijenuhkan *Fase gerak* selama 2 jam hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, keringkan di udara pada suhu ruang selama 2 jam. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu 110° selama 10 menit; harga R_f dan warna bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,54 unit Endotoksin FI per mg karboplatin.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan dalam larutan konstitusi seperti tertera pada etiket, gunakan *Air Steril untuk Injeksi*.

Air <1031>Metode I Tidak lebih dari 3,0%. Lakukan seperti tertera pada *Air dalam Sisplatin untuk Injeksi*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Batas asam 1,1-siklobutanakarboksilat Tidak lebih dari 1,0. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Batas asam 1,1-siklobutanakarboksilat* dalam *Karboplatin*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah asam 1,1-siklobutanakarboksilat, larutkan dalam *Fase gerak*

hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Larutkan secara kuantitatif isi satu wadah dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar karboplatin 1 mg per ml. [Catatan Selesaikan analisa larutan secara kromatografi dalam waktu 2 jam.]

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 asam 1,1-siklobutanakarboksilat. Hitung persentase asam 1,1-siklobutanakarboksilat dalam zat uji dengan rumus:

$$100 \left(\frac{CV}{L} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar asam 1,1-siklobutana karboksilat dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume kandungan terkonstitusi dalam wadah, dalam ml; *L* adalah jumlah karboplatin per wadah, dalam mg, yang tertera pada etiket; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak asam 1,1-siklobutana karboksilat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Karboplatin*.

Larutan uji Larutkan secara kuantitatif isi satu wadah dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml. [Catatan Selesaikan analisa larutan secara kromatografi dalam waktu 2 jam.]

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 karboplatin, C₆H₁₂N₂O₄Pt, dalam zat uji dengan rumus:

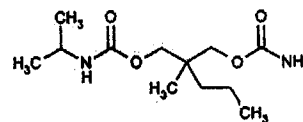
$$CV \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Karboplatin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume kandungan terkonstitusi dalam wadah, dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam Wadah untuk *Padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung cahaya.

KARISOPRODOL

Carisoprodol



2-Metil-2-propil-1,3-propanadiol karbamat

Isopropilkarbamat [78-44-4]

C₁₂H₂₄N₂O₄

BM 260,33

Karisoprodol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₂H₂₄N₂O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; bau khas lemah; rasa pahit.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, kloroform dan aseton.

Baku pembanding *Karisoprodol BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara selama 3 jam pada suhu 60° sebelum digunakan. *Meprobamat BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karisoprodol BPF1*.

B. Harga *R_f* bercak utama *Larutan uji* yang diperoleh pada uji *Meprobamat*, sesuai dengan harga *R_f* larutan *Karisoprodol BPF1* dalam kloroform *P* dengan kadar 100 mg per ml, yang diperlakukan sama.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 91° dan 94°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Meprobamat Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran kloroform *P*-aseton *P* (4:1).

Penjerap Campuran silika gel *P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang sejumlah *Meprobamat BPF1*, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar 100 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah berturut-turut 10 µl *Larutan uji* dan 5 µl *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Biarkan bercak mengering di udara. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang

telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan *antimon triklorida LP* kemudian dengan larutan *furfural P* dalam *kloroform P* (3 dalam 100) hingga timbul satu atau lebih bercak hitam. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 15 menit; bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku*.

Penetapan Kadar

Titran natrium metoksida Buat dan lakukan pembakuan *natrium metoksida 0,1 M* dalam *toluen P* seperti tertera pada *Larutan volumetrik dalam Pereaksi, Indikator dan Larutan* kecuali penggunaan 200 ml untuk melarutkan logam natrium, tambahkan 750 ml *toluen P* dan encerkan dengan *metanol P* hingga 1000 ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, tambahkan 10 ml *piridin P* dan 1 tetes *fenolftalein LP*, campur. Titrasi dengan *Titran natrium metoksida* hingga warna merah muda yang stabil. Tambahkan 25,0 ml *Titran natrium metoksida* dan refluks di atas lempeng pemanas selama 30 menit. Biarkan dingin, tambahkan 40 ml *etanol P* dan 7 tetes *fenolftalein LP*. Titrasi kelebihan basa dengan *asam klorida 0,1 N LV* hingga warna merah muda hilang. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titrasi residual dalam Titrimetri <771>*.

Tiap ml titran natrium metoksida setara dengan 26,03 mg $C_{12}H_{24}N_2O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KARISOPRODOL

Carisoprodol Tablet

Tablet Karisoprodol mengandung Karisoprodol, $C_{12}H_{24}N_2O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Karisoprodol BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat 0,05M pH 6,9* yang mengandung 5 unit α -amilase per ml [*Catatan Larutan dibuat baru dan biarkan Media disolusi setimbang pada 37° selama tidak lebih dari 1 jam sebelum uji disolusi dimulai.*]

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah karisoprodol terlarut menggunakan metode berikut:

Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku [*Catatan Volume asetonitril P yang digunakan untuk melarutkan karisoprodol tidak lebih dari 2% total volume akhir larutan.*] Timbang saksama sejumlah *Karisoprodol BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 150 μ l) *Larutan baku* dan alikuot *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{12}H_{24}N_2O_4$ terlarut.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{12}H_{24}N_2O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak buat campuran air-asetonitril *P* (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *metanol P-asam sulfat 0,01 N* (60:40).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karisoprodol BPFi*, larutkan dalam *Pengencer* bila perlu gunakan sonikasi, hingga kadar lebih kurang 3,5 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang sejumlah 2-metil-2-propil-1,3-propanadiol dan karisoprodol, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 2,4 mg dan 3,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 350 mg karisoprodol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *Pengencer*, masukkan dalam tangas ultra sonik selama 30 menit dan kocok selama 60 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran berpori 0,5 μ m atau lebih kecil dan gunakan beningan sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraksi dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Suhu detektor dan kolom 30 \pm 1°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak 2-metil-2-propil-1,3-propanadiol dan puncak karisoprodol tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku

relatif pada tiga kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif 2-metil-2-propil-1,3-propanadiol dan karisoprodol masing-masing lebih kurang 0,5 dan 1,0.

Prosedur [Catatan Gunakan tinggi puncak sebagai respons puncak.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur tinggi puncak utama. Hitung jumlah dalam mg karisoprodol, C₁₂H₂₄N₂O₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

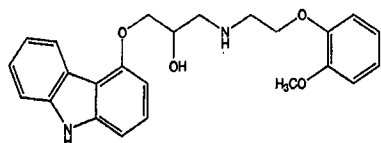
$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Karisoprodol BPFi dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah tinggi puncak karisoprodol yang diperoleh dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KARVEDILOL

Carvedilol



(±)-1-(Karbazol-4-iloksi)-3-[[2-(o-metoksifenoksi)etil]amino]-2-propanol [72956-09-3]
C₂₄H₂₆N₂O₄ BM 406,47

Karvedilol mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 102,0% C₂₄H₂₆N₂O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam air dan asam encer.

Baku pembanding Karvedilol BPFi; Senyawa Sejenis A Karvedilol BPFi; Senyawa Sejenis B Karvedilol BPFi; Senyawa Sejenis C Karvedilol BPFi; Senyawa Sejenis D Karvedilol BPFi; Senyawa Sejenis E Karvedilol BPFi; Campuran Kesesuaian Sistem Karvedilol BPFi.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Karvedilol BPFi.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis [Catatan Berdasarkan proses, cemaran sejenis dilakukan sesuai Uji 1 atau Uji 2. Uji 2 direkomendasikan jika Senyawa sejenis F karvedilol adalah cemaran potensial.]

UJI 1 Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel; Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan secara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Karvedilol BPFi dan Senyawa Sejenis C Karvedilol BPFi, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Karvedilol BPFi, Senyawa sejenis A Karvedilol BPFi, Senyawa sejenis B Karvedilol BPFi, Senyawa sejenis C Karvedilol BPFi, Senyawa sejenis D Karvedilol BPFi dan Senyawa sejenis E Karvedilol BPFi, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,001 mg per ml untuk Karvedilol BPFi, Senyawa Sejenis A, B, D dan E Karvedilol BPFi dan 0,2 µg per ml untuk Senyawa Sejenis C Karvedilol BPFi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor dengan dua panjang gelombang (220 nm digunakan untuk penentuan senyawa sejenis E karvedilol dan 240 nm untuk karvedilol dan senyawa sejenis yang lain) dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 55°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak karvedilol dan puncak senyawa sejenis C karvedilol tidak kurang dari 17.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A, B, C, D dan E karvedilol 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 masing-masing cemaran dalam mg per ml Larutan baku; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per ml Larutan uji; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji dan r_S adalah respons

puncak masing-masing cemaran dari Larutan baku. Hitung persentase masing-masing cemaran lain, dengan C_s adalah kadar Karvedilol BPFi dalam Larutan baku.

Tabel

| Nama | Waktu retensi relatif | Batas (%) |
|---|-----------------------|-----------|
| Senyawa Sejenis A karvedilol ¹ | 0,52 | 0,1 |
| Senyawa Sejenis B karvedilol ² | 8,5 | 0,1 |
| Karvedilol | 1,0 | - |
| Senyawa Sejenis C karvedilol ³ | 3,6 | 0,02 |
| Senyawa Sejenis D karvedilol ⁴ | 5,0 | 0,1 |
| Senyawa Sejenis E karvedilol ⁵ | 0,35 | 0,1 |
| Tiap cemaran lain | - | 0,10 |

¹1-(4-(2-hidroksi-3-(2-(2-metoksifenoksi)etilamino)propoksi)-9H-karbazol-9-il)-3-(2-(2-fenoksi)etilamino)propan-2-ol.

²3,3'-(2-(2-metoksifenoksi)etilazandiil)bis(1-9H-karbazol-4-iloksi)propan-2-ol.

³1-9H-karbazol-4-iloksi)-3-(benzil(2-(2-metoksifenoksi)etil)amino)propan-2-ol.

⁴4-(Oksiran-2-ilmetoksi)-9H-karbazol.

⁵2-(2-metoksifenoksi)etil amin.

[Catatan Abaikan cemaran yang kurang dari 0,01%, dihitung terhadap Larutan baku.]

UJI 2 Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel; Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan secara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A Buat campuran asetonitril P-asam trifluoroasetat P (100:0,1).

Larutan B Buat campuran air-asam trifluoroasetat P (100:0,1).

Pengencer Buat campuran air-asetonitril P-asam trifluoroasetat P (78:22:0,1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Campuran Kesesuaian Sistem Karvedilol BPFi, larutkan dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Buat larutan zat dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi L68 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0-20 | 22 | 78 | Isokratik |
| 20-33 | 22→38 | 78→62 | Gradien Linier |
| 33-45 | 38 | 62 | Isokratik |
| 45-55 | 38→55 | 62→45 | Gradien Linier |
| 55-65 | 55 | 45 | Isokratik |
| 65-68 | 55→22 | 45→78 | Gradien Linier |
| 68-80 | 22 | 78 | Kesetimbangan |

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak karvedilol dan puncak senyawa sejenis F karvedilol tidak kurang dari 1,8.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume tertentu (lebih kurang 20 µl) Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis karvedilol 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 jumlah semua respons puncak dari Larutan uji.

Tabel

| Nama | Waktu retensi relatif | Batas (%) |
|---|-----------------------|-----------|
| Senyawa Sejenis F Karvedilol ¹ | 1,2 | 0,1* |
| Senyawa Sejenis C Karvedilol ² | 1,8 | 0,02 |
| Karvedilol | 1,0 | - |
| N,O-Bis-karvedilol ³ | 0,7 | 0,1 |
| N,N-Bis-karvedilol ⁴ | 2,1 | 0,1 |
| N-isopropilkarvedilol ⁵ | 1,6 | 0,1 |
| Biskarbazol ⁶ | 3 | 0,1 |
| Tiap cemaran lain | - | 0,1 |

¹1-(2-(2-metoksifenoksi)etilamino)-3(6,7,8,9-tetrahidro-5H-karbazol-4-iloksi)propan-2-ol.

²1-(9H-karbazol-4-iloksi-3-benzil[[2-(2-metoksifenoksi)etil]amino]-2-propanol.

³1-[9-[3-[2-(2-metoksifenoksi)etilamino]-2-hidroksipropil]-9H-karbazol-4-iloksi]-3-[2-(2-metoksifenoksi)etilamino]-2-propanol.

⁴1,1'[[2-(2-metoksifenoksi)etil]iminobis[3(9-H-karbazol-4-iloksi)-2-propanol.

⁵1-(H-karbazol-4-iloksi)-3-[[2-(2-metoksifenoksi)etil]N-isopropilamino]-2-propanol.

⁶1,3-Bis-(9H-karbazol-4-iloksi)-2-propanol.

*Cemaran ini dihitung menggunakan Uji Senyawa sejenis F Karvedilol

Senyawa sejenis F Karvedilol (Jika ada) Lakukan penetapan secara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A Campuran air-asam trifluoroasetat P (100:0,5).

Larutan B Campuran metanol P-asam trifluoroasetat P (100:0,5).

Fase gerak Buat campuran Larutan A-Larutan B (65:35) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian Sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril P (1:1).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Campuran Kesesuaian Sistem Karvedilol BPFi, larutkan dalam Pengencer hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan lebih

kurang 1,9 ml *Pengencer* per mg zat. Sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan pengencer hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 3 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak karvedilol dan puncak senyawa sejenis F karvedilol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis F karvedilol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{100}{F}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

F adalah faktor respons relatif sama dengan 1,1; *r_i* adalah respons puncak senyawa sejenis F karvedilol dari *Larutan uji*; *r_s* adalah jumlah respons puncak karvedilol dan senyawa sejenis F karvedilol dari *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama 2,72 g kalium fosfat monobasa P, larutkan dalam 1000 ml air dan atur pH hingga 2,0 dengan penambahan larutan asam fosfat P (69 dalam 1000).

Fase gerak Buat campuran *dapar-asetonitril P* (69:31), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPF1* dan *Senyawa sejenis A Karvedilol BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan 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 seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 240 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan waktu analisis lebih kurang 60 menit. Pertahankan suhu kolom pada 55°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak karvedilol dan puncak senyawa sejenis A karvedilol tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan karvedilol tidak lebih dari 1,5 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. Hitung persentase karvedilol, C₂₄H₂₆N₂O₄, dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_s}{C_u}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

C_s adalah kadar *Karvedilol BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar karvedilol dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Cantumkan uji *Senyawa sejenis* yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

TABLET KARVEDILOL Carvedilol Tablet

Tablet Karvedilol mengandung Karvedilol, C₂₄H₂₆N₂O₄, tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembandingan *Karvedilol BPF1*.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Masukkan 10 tablet ke dalam tabung polipropilen 150 ml dan hancurkan dalam *metanol P* (lebih kurang 100 ml untuk tablet dengan kadar 3,125; 6,25 dan 25 mg dan lebih kurang 50 ml untuk tablet dengan kadar 12,5 mg) menggunakan pengaduk mekanik. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per ml. Saring melalui penyaring PTFE dengan porositas 0,45 µm. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diukur dalam sel 0,2 cm pada panjang gelombang 250 - 400 nm menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Karvedilol BPF1*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 ml enceran asam klorida P pH 1,45±0,2 (asam klorida 0,01 N atur pH hingga 1,45±0,2 dengan penambahan asam klorida 1 N), awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$ terlarut menggunakan metode sebagai berikut:

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 7 mg *Karvedilol BPF*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 5 ml *metanol P* dan sonikasi. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* sesuai dengan etiket, hingga kadar (C_s) seperti tertera pada *Tabel*.

| Etiket (mg) | C_s (mg per ml) |
|-------------|-------------------|
| 25 | 0,028 |
| 12,5 | 0,014 |
| 6,25 | 0,007 |
| 3,125 | 0,0035 |

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 μ m.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{26}N_2O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang pada 285 dan 380 nm menggunakan sel 1-cm. Gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung serapan terkoreksi dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* dengan rumus:

$$(A_{koreksi} = A_{285} - A_{380})$$

$A_{koreksi}$ adalah serapan terkoreksi dari *Larutan baku* atau *Larutan uji*; A_{285} adalah serapan dari *Larutan baku* atau *Larutan uji* pada 285 nm; A_{380} adalah serapan dari *Larutan baku* pada 380 nm. Hitung persentase karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{A_U}{A_S} \right) \left(\frac{C_S}{L} \right) 100$$

900 adalah volume dalam ml *Media disolusi*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan terkoreksi *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar koreksi dalam mg per ml *Larutan baku*, sesuai yang tertera pada etiket dalam *Tabel*; L adalah jumlah karvedilol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; 100 adalah faktor konversi terhadap persentase.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{26}N_2O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi Uji disolusi 2, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan tanpa enzim.

Alat, Waktu, Larutan baku persediaan, Larutan baku, Larutan uji dan Prosedur Lakukan pengujian seperti pada Uji 1.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{26}N_2O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan metanol dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai berdasarkan etiket. Tambahkan air lebih kurang 10% volume labu. Kocok sampai tablet hancur, tambahkan *Pengencer* lebih kurang 75% dari volume labu dan sonikasi sampai tablet hancur sempurna (lebih kurang 30 menit). Kocok secara mekanik selama 30 menit, dinginkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar karvedilol lebih kurang 0,25 mg per ml, berdasarkan etiket, sentrifus sejumlah larutan pada 2400 rpm selama 10 menit. Pipet 4 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan *Larutan metanol* lebih kurang 85% dari volume labu dan sonikasi selama 20 menit dan kocok sekali-sekali. Tambahkan *Larutan metanol* sampai tanda dan saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 μ m.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ l) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$L \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

L adalah jumlah karvedilol dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; C_S adalah kadar *Karvedilol BPF* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%.

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan metanol, Pengencer dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar* dengan campuran air - *Pengencer* (1:1) hingga kadar lebih kurang 1,25 μ g per ml.

Larutan uji Pipet 25 ml beningan dari *Larutan uji Tahap A* yang diperoleh dari *Penetapan kadar* ke dalam

labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak karvedilol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak karvedilol dari *Larutan baku* dan semua puncak *Larutan uji* selain puncak karvedilol. Abaikan puncak dengan waktu retensi relatif kurang atau sama dengan 0,04 dan puncak kurang dari 0,05% dari nominal respons puncak karvedilol dalam *Larutan baku*. Hitung persentase senyawa sejenis dalam tablet dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Karvedilol BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak karvedilol dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang lebih kurang 0,7 g *kalium fosfat monobasa anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dengan 500 ml air, tambahkan 10 ml *trietilamina P*. Atur pH hingga 3,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, tambahkan air sampai tanda.

Fase gerak Timbang saksama lebih kurang 1,04 g *natrium dodesilsulfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dengan lebih kurang 150 ml *Dapar* dan sonikasi. Tambahkan 720 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring nilon 66 dengan porositas 0,2 µm, awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P-asam klorida 1 M* (9:1).

Larutan metanol Buat campuran *metanol P-air* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPFi*, larutkan dengan campuran *Pengencer-air* (9:1) dan sonikasi sampai larutan jernih. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Larutan metanol* hingga kadar lebih kurang 0,0125 mg per ml.

Larutan uji Tahap A Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg karvedilol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan

10 ml air, kocok dan tambahkan 70 ml *Pengencer*, sonikasi selama lebih kurang 30 menit. Kocok secara mekanik lebih kurang 30 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mempunyai kadar lebih kurang 0,25 mg per ml. Sentrifus lebih kurang 50 ml larutan pada 2000 rpm selama 10 menit.

Larutan uji Tahap B Pipet 10 ml beningan dari *Larutan uji Tahap A* ke dalam labu tentukur 200-ml dan encerkan dengan *Larutan metanol* sampai tanda. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm dan buang 5 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 5 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L7*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan waktu analisis lebih kurang 30 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak karvedilol 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 Tahap B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Karvedilol BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per ml *Larutan uji Tahap B* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji Tahap B* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya dan terlindung dari lembab. Simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan jika tidak menggunakan *Uji 1*.

KASA PEMBALUT Absorbent Cotton Gauze

Kasa Pembalut terdiri dari kain katun dengan tenunan sederhana, dikelantang menjadi putih dan dimurnikan. Praktis tidak berbau. Hampir bebas dari kerusakan tenunan dan mengandung tidak lebih dari sesepora sisa daun, perikarp kulit biji atau cemaran lain.

Identifikasi serat Lakukan menurut uji *A, B* dan *D* seperti tertera pada *Katun* dalam *Identifikasi Serat* <841>.

Fluoresensi Lakukan pengamatan di bawah cahaya ultraviolet 365 nm; tidak lebih dari beberapa serat terisolir menunjukkan fluoresensi biru terang; dua lapis lipatan hanya menunjukkan sedikit fluoresensi ungu kecoklatan dan beberapa partikel kuning.

Keasaman-kebasaan Pada 15,0 g zat tambahkan 150 ml air bebas karbon dioksida P, maserasi selama 2 jam dalam labu tertutup, enaptuangkan larutan, peras hati-hati sisa cairan dengan batang pengaduk kaca dan campur. Pisahkan 10 ml larutan untuk pengujian *Zat aktif permukaan* dan saring sisanya. Pada 25 ml cairan, tambahkan 0,10 ml *fenolfalein encer LP* dan pada 25 ml cairan yang lain tambahkan 0,05 ml *jingga metil LP*. Kedua cairan tidak berwarna merah muda.

Zat larut dalam éter <1311> Tidak lebih dari 0,50%.

Zat larut dalam air <1301> Tidak lebih dari 0,50 % sebelum disaring pisahkan 200 ml larutan untuk penetapan *Pati* dan *dekstrin*.

Warna dan akromisitas <1291> Metode II Ekstraksi perlahan-lahan 10,0 g zat dalam perkolator sempit dengan *etanol P* hingga diperoleh 50 ml. Warna larutan tidak lebih tua dari warna *Larutan padanan W5* atau *X6* atau terhadap larutan yang dibuat sebagai berikut : Pada 3,0 ml *tembaga(II) sulfat LK* tambahkan 7,0 ml *asam klorida P 1%*. Encerkan 0,5 ml dengan *asam klorida P 1%* sampai 10 ml.

Daya serap <1221>Metode II Waktu tenggelam tidak lebih dari 10 detik.

Pati dan dekstrin Pada 200 ml ekstrak dingin yang diperoleh pada penetapan *Zat Larut dalam Air*, tambahkan 5 ml *asam asetat 5 M* dan 0,15 ml larutan *iodum 0.05 M*: tidak terjadi warna biru, ungu, kemerahan atau kecoklatan.

Serat asing Amati di bawah mikroskop, hanya terdiri dari serat kapas yang khas, kadang terdapat juga serat asing yang terisolir.

Zat aktif permukaan Masukkan 10 ml ekstrak yang diperoleh pada uji *Keasaman-kebasaan* ke dalam gelas ukur 25 ml bersumbat kaca, diameter luar 18 - 22 mm yang telah dibilas dengan *asam sulfat P* dan air. Kocok kuat 30 kali selama 10 detik, biarkan 1 menit dan ulangi pengocokan. Setelah 5 menit tinggi busa tidak lebih dari 2 mm di atas permukaan cairan.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 8,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° hingga bobot tetap, menggunakan lebih kurang 5 g zat.

Sisa pemijaran <301>Metode II Tidak lebih dari 0,75 % untuk kasa pembalut jenis 13 ringan dan tidak lebih dari 0,40% untuk kasa pembalut jenis lain; lakukan penetapan menggunakan 5 g zat.

Jumlah benang per 10 cm Memenuhi syarat seperti tertera pada tabel; lakukan penetapan sebagai berikut: Hitung jumlah benang arah memanjang dan arah melebar pada potongan bentuk segi empat dengan sisi 10 cm, jauh dari tepi pada 3 tempat yang berbeda, dari gulungan yang sama. Hitung jumlah benang rata-rata pada tiap arah.

Bobot per satuan luas Memenuhi syarat seperti tertera pada tabel; lakukan penimbangan menggunakan sepotong pembalut dengan panjang 100 cm dan lebar penuh atau untuk contoh yang lebih kecil, potongan luas tidak kurang dari 250 cm², luas permukaan total tidak kurang dari 0,5 m². Hitung bobot per satuan luas.

Beban regang minimum <761> Metode IV Memenuhi syarat seperti tertera pada tabel.

| Jenis | Jumlah benang per 10 cm | | Bobot minimum per meter persegi g/m ³ | Beban regang minimum N/cm | |
|-----------|-------------------------|--------------|--|---------------------------|--------------|
| | arah memanjang | arah melebar | | arah memanjang | arah melebar |
| 13 ringan | 69 - 77 | 53 - 61 | 14,0 | - | - |
| 13 berat | 66 - 74 | 56 - 64 | 17,0 | 7 | 4 |
| 17 | 95 - 105 | 66 - 74 | 23,0 | 10 | 6 |
| 18 | 95 - 105 | 75 - 85 | 24,0 | 10 | 6 |
| 20 | 114 - 126 | 75 - 85 | 27,0 | 12 | 7 |
| 22 | 114 - 126 | 95 - 105 | 30,0 | 12 | 8 |
| 24a | 114 - 126 | 114 - 126 | 32,0 | 12 | 10 |
| 24b | 134 - 146 | 94 - 106 | 32,0 | 14 | 8 |

KASA PEMBALUT FRAMISSETIN Framycetin Gauze Dressing

Kasa Pembalut Framisetin terdiri dari kain linen dengan dua benang yang dipilin pada tiap lapis; benang arah memanjang dan melebar terdiri dari benang katun atau benang viskosa atau campuran benang katun dan viskosa. Kain diimpregnasi dengan salep yang sesuai mengandung serbuk sangat halus framisetin sulfat 1%, dalam dasar parafin lemak putih yang mengandung lemak bulu domba. Untuk negara tropis dapat digunakan campuran yang sesuai *parafin lemak putih* dan *lemak bulu domba*. Pembalut tersedia dalam kemasan tunggal steril.

Baku pembeding *Framisetin sulfat BPFi*; *Neamin BPFi*; *Neomisin B BPFi*.

Kain

Identifikasi serat <841> Lakukan seperti tertera pada uji *Katun* atau uji *Viskosa* atau keduanya menggunakan kain terekstrak yang diperoleh dari uji *Bobot per Satuan Luas*.

Jumlah benang per 10 cm Untuk benang arah memanjang tidak kurang dari 74; untuk benang arah melebar tidak kurang dari 80; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembalut tidak meregang Metode I* dalam *Jumlah Benang per Satuan Panjang* <871> menggunakan kain diimpregnasi.

Bobot per satuan luas Tidak kurang dari 39 g per m²; lakukan penetapan sebagai berikut: Keluarkan pembalut dari wadah dan tentukan luasnya. Masukkan dengan pinset ke dalam ekstraktor sinambung, ekstraksi dengan eter P selama 6 jam atau hingga semua salep terekstraksi sempurna. Pisahkan larutan eter untuk uji *Zat larut dalam eter*. Keluarkan kain dan keringkan pada suhu 105°

hingga bobot tetap. Hitung bobot per satuan luas kain dalam g per m².

Salep

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan secara terpisah pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 cm masing-masing 3 µl (1) *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: 12 g pembalut digunting menjadi potongan, hangatkan dengan 20 ml air, biarkan dingin, enaptuangkan lapisan air dan saring (2) larutan *Framisetin sulfat BPFi* 0,4% dan (3) campuran larutan (1) dan (2) sama banyak. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *metanol P-amonium hidoksida P-kloroform P* (60:40:20). Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* 1% dalam *butanol P* dan panaskan pada suhu 105° selama 2 menit. Bercak utama berwarna merah dari larutan (1) sesuai dengan larutan (2) dan bercak utama

berwarna merah dari larutan (3) tampak sebagai satu bercak kompak.

Zat larut dalam eter Tidak kurang dari 110 g per m²; lakukan penetapan menggunakan larutan eter yang diperoleh pada uji *Bobot per satuan luas*, uapkan dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Bagi bobot sisa dengan luas pembalut yang digunakan dalam penetapan.

Neamin Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah pada tepi lempeng kromatografi silika gel H masing-masing 2 µl (1) *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Pisahkan salep dari kasa dan lainnya, dispersikan 1,0 g dalam 20 ml *kloroform P*, tambahkan 5 ml air, campur, biarkan memisah dan gunakan lapisan air; (2) larutan *Neamin BPFi* 0,004%. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *amonium asetat LP* 3,85% dibuat segar. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara hangat, panaskan pada suhu 110° selama 10 menit dan semprot lempeng panas dengan mengencerkan *natrium hipoklorit LP* dengan air hingga mengandung 0,5% klor. Keringkan dalam aliran udara dingin hingga daerah tersemprot di bawah garis penotolan memberikan warna biru lemah dengan 1 tetes *kanji-kaliumiodida LP*, hindarkan pemaparan udara dingin lebih lama. Semprot lempeng dengan *kanji-kaliumiodida LP*. Tiap bercak yang sesuai dengan neamin dari larutan (1) tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh dari larutan (2).

Neomisin C Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 97 ml *tetrahidrofuran P*, 1 ml air, 0,5 ml *asam asetat glasial P* dan encerkan secukupnya dengan larutan *etanol mutlak P* 2,0% dalam *kloroform bebas etanol P* hingga 250 ml, saring dan awaudarakan.

Larutan baku Tambahkan 1,5 ml larutan segar *1-fluoro-2,4-dinitrobenzen P* 2% dalam *metanol P* pada 0,5 ml *Framisetin Sulfat BPFi* 0,10% dalam *natrium tetraborat 0,02 M*, panaskan di atas tangas air pada suhu 60° selama 1 jam dan dinginkan. Encerkan dengan *Fase gerak* hingga 25 ml, biarkan dan gunakan lapisan bawah yang jernih.

Larutan uji Pisahkan salep dari kasa dan bahan lainnya dan dispersikan 0,5 g dalam 20 ml *kloroform P*, tambahkan 5 ml *natrium tetraborat 0,02 M*, campur dan biarkan memisah. Lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Larutan baku* menggunakan 0,5 ml lapisan air.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 350 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit. Jika perlu atur kandungan *tetrahidrofuran P* dan air dalam fase gerak hingga diperoleh resolusi *Larutan baku* sama dengan resolusi

Framisetin Sulfat BPF1. Lewatkan *Fase gerak* pada kolom beberapa jam sebelum larutan disuntikkan, lanjutkan kromatografi hingga 1,4 kali waktu retensi puncak neomisin B. Efisiensi kolom ditetapkan menggunakan puncak neomisin B dalam kromatogram *Larutan baku*; jumlah lempeng teoritis tidak kurang dari 13.000 lempeng per m.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Luas puncak neomisin (*Larutan uji*) tidak lebih dari 3,0% dari jumlah luas puncak neomisin B dan neomisin C.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* dan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Pisahkan salep dari kasa dan bahan lainnya, campur. Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, ekstraksi dengan 20 ml *kloroform P* dan larutan *dapar fosfat pH 8,0* steril hingga larutan mengandung framisetin sulfat 0,01%. Batas kesalahan fidusial tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari potensi yang diperkirakan. Hitung kadar framisetin sulfat dalam tiap gram campuran salep, tiap 676 unit setara dengan 1 mg framisetin sulfat. Batas kesalahan fidusial tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang dinyatakan.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan cara inokulasi langsung menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: gunakan secara aseptik sejumlah kemasan yang cukup hingga diperoleh potongan 10 cm pembalut dan perlakukan terpisah. Masukkan tiap potongan ke dalam wadah berisi 200 ml *isopropil miristat P* steril yang tidak bersifat antimikroba pada kondisi pengujian, campur baik-baik dan panaskan pada suhu tidak lebih dari 40° selama 15 menit dengan sesekali dikocok hingga terdispersi. Masukkan 5 ml suspensi ini ke dalam wadah yang berisi 200 ml larutan Ringer steril berkekuatan seperempat yang ditambahkan *polisorbata 80 P* 1%, campur baik-baik. Masukkan 1 ml larutan ini ke dalam media perbenihan hingga pengenceran mendekati kelipatan 10. Inkubasikan media dan amati perbenihan.

KASA PEMBALUT KLOORHEKSIDIN Chlorhexidin Gauze Dressing

Kasa Pembalut Klorheksidin terdiri dari tenunan kain linen dengan dua benang yang dipilin pada tiap lapis, benang arah memanjang dan arah melebar terdiri dari benang katun atau benang viskosa atau campuran benang katun dan benang viskosa. Kain diimpregnasi secara rata dengan salep yang sesuai, mengandung dispersi klorheksidin asetat. Pembalut tersedia dalam kemasan tunggal steril.

Kain

Identifikasi serat <841> Memenuhi uji untuk *Katun* atau *Viskosa* atau keduanya, *Katun* dan *Viskosa*, menggunakan kain terekstraksi yang diperoleh pada uji *Zat larut dalam air*.

Jumlah benang per 10 cm Untuk benang arah memanjang tidak kurang dari 74; untuk benang arah melebar tidak kurang dari 80; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembalut tidak meregang Metode I* dalam *Jumlah Benang per Satuan Panjang <871>*, menggunakan kain diimpregnasi.

Bobot per satuan luas <771> Tidak kurang dari 49 g per m²; lakukan penetapan sebagai berikut: Keluarkan kasa pembalut dari wadah dan hitung luas. Masukkan dengan pinset ke dalam ekstraktor sinambung, ekstraksi dengan *eter P* selama 6 jam atau hingga semua salep terekstraksi sempurna. Pisahkan larutan eter untuk uji *Zat Larut dalam Eter <1311>*. Keluarkan kain dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Hitung bobot per satuan luas kain dalam g per m².

Salep

Kandungan klorheksidin asetat C₂₂H₃₀Cl₂N₁₀. 2C₂H₄O₂ Tidak kurang dari 0,4 % dan tidak lebih dari 0,6 %.

Identifikasi Kocok kasa pembalut yang mengandung 10 mg klorheksidin asetat dengan 10 ml *kloroform P*, tambahkan 10 ml air dan 2 ml larutan *setrimida P* 20%, 1 ml larutan *brom P* 1% dalam larutan *natrium hidroksida 10 N* dan kocok: terjadi warna merah tua pada lapisan air.

Zat larut dalam eter <1311> Tidak kurang dari 100 g per m²; lakukan penetapan menggunakan larutan eter yang diperoleh pada *Bobot per satuan luas*, uapkan dan keringkan sisa pada suhu 105° sampai bobot tetap. Bagi, bobot sisa dengan luas pembalut yang digunakan dalam penetapan.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama pembalut seluas 100 cm². Kocok dengan 25 ml *kloroform P* selama 2 menit, tambahkan 100 ml *asam klorida 0,4 N* dan kocok terus menerus selama 45 menit. Buang lapisan kloroform dan saring lapisan asam. Pada 20,0 ml filtrat tambahkan 50 ml air dan 5 ml larutan *setrimida P* 20%, kocok. Tambahkan 8,5 ml *natrium hidroksida 1 N*, 1 ml *isopropanol* dan 2 ml *natrium hipobromit LP*, encerkan dengan air hingga 100 ml dan kocok. Biarkan selama 25 menit pada suhu 20°.

Larutan baku Buat larutan seperti tertera pada *Larutan uji* menggunakan 20,0 ml larutan yang dibuat dengan mengencerkan 5 ml larutan *klorheksidin asetat P* 0,12% dalam air, encerkan dengan *asam klorida 0,4 N* hingga 100 ml, mulai dari "tambahkan 50 ml air".

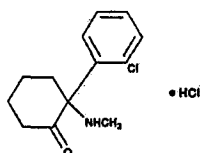
Prosedur Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang maksimum 480 nm menggunakan asam klorida 0,4 N sebagai blangko.

Cuci kain yang sudah di ekstraksi dengan air panas untuk menghilangkan semua sisa-sisa salep dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. Tetapkan bobot salep dari bobot awal kasa pembalut.

Sterilitas Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan cara *Inokulasi langsung* menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Buka secara aseptik sejumlah kemasan yang cukup hingga diperoleh sejumlah potongan 10 cm² kasa pembalut dan perlakukan masing-masing terpisah. Masukkan tiap potongan ke dalam wadah berisi 200 ml *isopropil miristat P* steril yang tidak bersifat antimikroba pada kondisi pengujian, campur baik-baik dan panaskan pada suhu tidak lebih dari 40° selama 15 menit, dengan sesekali dikocok hingga terdispersi. Masukkan 5,0 ml suspensi ini ke dalam wadah yang berisi 200 ml larutan Ringer steril berkekuatan seperempat yang telah ditambahkan *polisorbat 80 P* 1%, campur baik-baik. Masukkan 1 ml enceran ini ke dalam masing-masing media perbenihan hingga pengenceran mendekati kelipatan 10. Inkubasikan media inokulasi dan amati perbenihan.

KETAMIN HIDROKLORIDA

Ketamine Hydrochloride



(±)-2-(o-Klorofenil)-2-(metilamino)sikloheksanon hidroklorida [1867-66-9]
C₁₃H₁₆ClNO.HCl

BM 274,19

Ketamin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, C₁₃H₁₆ClNO.HCl.

Pemerian Serbuk hablur; putih; bau agak khas.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan metanol; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Ketamin Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis A Ketamin Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya [Perhatian *Hindarkan larutan dari cahaya dan lakukan pengujian segera setelah larutan dibuat.*]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya

pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketamin Hidroklorida BPFi*.

B. *Pelarut asam* Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 3000) dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketamin Hidroklorida BPFi*; daya serap masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 dan 276 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Pelarut basa Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 1250) dalam *natrium hidroksida 0,01 N* dalam campuran air dan *metanol P* (1 dalam 20), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketamin Hidroklorida BPFi*; daya serap masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 302 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1 g zat dalam 5 ml air: larutan jernih dan tidak berwarna.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,1; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 10).

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bjj.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A Ketamin tidak lebih dari 0,1%; cemaran lain yang tidak diketahui, tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran yang tidak diketahui, tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 0,95 g *natrium heksansulfonat P* dalam 1000 ml campuran air-asetonitril *P* (3:1). Tambahkan 4 ml *asam asetat P*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketamin Hidroklorida BPFi* dan *Senyawa sejenis A Ketamin BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,005 mg per ml (jika perlu lakukan sonikasi). Larutan dibuat segera sebelum digunakan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, jika perlu lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom pelindung 4,0 cm x 4,0 mm dengan kolom analitik 12,5 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: urutan eluat adalah ketamin hidroklorida diikuti dengan senyawa sejenis A ketamin; resolusi, *R*, antara puncak ketamin hidroklorida dengan puncak senyawa sejenis A

ketamin tidak kurang dari 2,0; waktu retensi ketamin hidroklorida adalah antara 3,0 dan 4,5 menit (jika perlu atur kadar air dan asetonitril); faktor ikutan 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, identifikasi puncak ketamin hidroklorida dan senyawa sejenis A ketamin, ukur respons puncak masing-masing. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Ketamin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak ketamin hidroklorida dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 5,75 g amonium fosfat monobasa *P* dalam 1000 ml air. Tambahkan 6 ml trietilamina *P* dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat *P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 12,5 mg *Ketamin Hidroklorida BPFi* dan *Senyawa sejenis A Ketamin BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu sonikasi, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Ketamin Hidroklorida BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 20 ml *Fase gerak*, sonikasi sampai larut. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 35 ml *Fase gerak*, sonikasi sampai larut. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: urutan eluat adalah ketamin hidroklorida diikuti dengan senyawa sejenis A ketamin; resolusi, *R*, antara puncak ketamin hidroklorida dengan puncak senyawa sejenis A ketamin tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom dari puncak ketamin tidak kurang dari

9400 lempeng teoritis dan faktor ikutan dari puncak ketamin tidak lebih dari 1,6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,6%.

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 ketamin hidroklorida, C₁₃H₁₆ClNO.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Ketamin Hidroklorida BPFi*, dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak ketamin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik pada suhu 25°, diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI KETAMIN HIDROKLORIDA Ketamine Hydrochloride Injection

Injeksi Ketamin Hidroklorida adalah larutan steril Ketamin Hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Ketamin Hidroklorida, setara dengan ketamin, C₁₃H₁₆ClNO, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ketamin Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *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.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet enceran larutan injeksi yang mengandung lebih kurang 800 µg per ml ketamin dalam natrium hidroksida metanol 0,01 N pada panjang gelombang antara 250 dan 350 nm menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketamin Hidroklorida BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit Endotoksin FI per mg ketamin hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketamin Hidroklorida BPFi*, larutkan dalam *asam sulfat 0,1 N* yang dijenuhkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 500 mg ketamin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ini ke dalam corong pisah 125 ml, tambahkan 3 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform dalam corong pisah 125 ml kedua dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml *asam sulfat 0,1 N*. Kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur 200-ml dan encerkan dengan *asam sulfat 0,1 N* yang dijenuhkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm menggunakan *asam sulfat 0,1 N* yang dijenuhkan dengan *kloroform P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg ketamin hidroklorida, C₁₃H₁₆ClNO, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

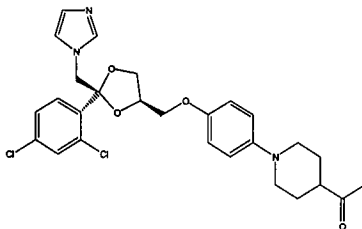
$$\left(\frac{237,73}{274,19}\right)\left(\frac{2C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

237,73 dan 274,19 berturut-turut adalah bobot molekul ketamin dan ketamin hidroklorida; C adalah kadar *Ketamin Hidroklorida BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya dan panas.

KETOKONAZOL

Ketoconazole



(±) *cis*-1-Asetil-4-[p-[[2(2,4-diklorofenil)-2-(imidazol-1-ilmetil-1,3dioksolan-4-il] metoksi]fenil] piperazina [65277-42-1] BM 531,44
C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄

Ketokonazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Ketokonazol BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketokonazol BPFi*.

Jarak lebur <1021> Antara 148° dan 152°.

Rotasi jenis <1081> Antara -1 dan +1, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan yang mengandung 400 mg per 10 ml *metanol P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpi.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *n*-heksan *P*-etil asetat *P*-*metanol P*-air-asam asetat *glasial P* (42:40:15:2:1). Tidak dijenuhkan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, larutkan dalam 3,0 ml *kloroform P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketokonazol BPFi*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan *kloroform P* hingga kadar 0,1 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, 10 µl *Larutan baku* dan 2 µl *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm dan biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat sampai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan keringkan dengan aliran udara kering. Uapi lempeng dengan uap *iodum P* dalam bejana tertutup, tandai bercak: ukuran dan harga R_F bercak utama *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku*. Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 40 ml *asam asetat glasial P*.

Titration dengan asam perklorat 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 26,57 mg $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET KETOKONAZOL Ketoconazole Tablet

Tablet Ketokonazol mengandung Ketokonazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Ketokonazol BPHI; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Terkonazol BPHI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Buat campuran n-heksan P-etil asetat P-metanol P-air-asam asetat glasial P (42:40:15:2:1). Tidak dijenuhkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Ketokonazol BPHI, larutkan dalam kloroform P hingga kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg ketokonazol, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 50 ml kloroform P, kocok selama lebih kurang 2 menit dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan uji dan Larutan baku pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm dan biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak jenuh, berisi Fase gerak dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dengan aliran udara kering. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm, harga R_F bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji sesuai dengan Larutan baku.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, jika perlu encerkan dengan Media disolusi dan serapan larutan baku Ketokonazol BPHI dalam media yang sama pada panjang gelombang 270 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan diisopropilamina P dalam metanol P (1 dalam 500)-larutan amonium asetat P (1 dalam 200) (7:3). Saring dan awaudarakan.

Pelarut Campuran metanol P-metilen klorida P (1:1).

Larutan baku internal Larutkan dan encerkan sejumlah Terkonazol BPHI dalam Pelarut hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg Ketokonazol BPHI, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml Larutan baku internal, encerkan dengan Pelarut sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg ketokonazol, masukkan ke dalam botol bertutup ulir yang sesuai, tambahkan 50,0 ml Pelarut, kocok menggunakan alat mekanik selama 30 menit dan sentrifus. Pipet 5,0 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml Larutan baku internal dan encerkan dengan Pelarut sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm, berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif ketokonazol dan terkonazol berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak ketokonazol dan puncak terkonazol tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ketokonazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

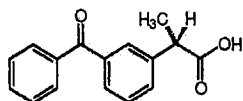
$$10W_s \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W_s adalah bobot Ketokonazol BPHI dalam mg yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ketokonazol terhadap terkonazol dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KETOPROFEN

Ketoprofen



Asam 2-(3-benzoilfenil)propionat [22071-15-4]
 $C_{16}H_{14}O_3$ BM 254,3

Ketoprofen mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{16}H_{14}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol, dalam aseton, dalam metilengklorida; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Ketoprofen BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketoprofen BPFi*.

B. Serapan larutan zat (1 dalam 100.000) dalam metanol P-air (3:1) menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 258 nm. Berbeda tidak lebih dari 3%, dihitung terhadap zat yang sudah dikeringkan.

Jarak lebur <1031> *Metode I* antara 92,0° dan 97,0°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5,2 mm Hg, pada suhu 60° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Rotasi jenis <1081> Antara +1° dan -1°, lakukan penetapan menggunakan 10 mg zat per ml dalam etanol dehidrat P.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan amonium asetat P 1%-metanol P-asetonitril P (55:30:15), atur pH hingga 6,5 dengan penambahan asam asetat glasial P, awaudarakan. [Catatan Buat semua larutan segar.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 3-Asetil-benzofenon BPFi, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar 0,0025%.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar 0,50%.

Enceran larutan uji Encerkan sejumlah volume *Larutan uji* dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar 0,0010%.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur luas puncak. Lanjutkan kromatografi selama lima kali waktu retensi ketoprofen. Puncak *Larutan uji* sesuai dengan puncak *Larutan baku* luasnya tidak lebih besar dari luas puncak *Enceran larutan uji*, luas dari puncak sekunder lain tidak lebih besar dari dua setengah kali luas puncak *Enceran larutan uji* dan tidak lebih dari tiga puncak semacam ini mempunyai luas lebih besar dari luas puncak *Enceran larutan uji*. Lanjutkan kromatografi selama lima kali waktu retensi ketoprofen.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,5 Larutkan 68,0 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air, atur hingga pH 3,5±0,05 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 3,5* asetonitril P-air (2:43:55), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah tertentu *Ketoprofen BPFi* dan 3-benzoil benzoat encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar berturut-turut 0,01 mg dan 5 µg per ml. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketoprofen BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* sehingga diperoleh kadar lebih kurang 2 µg per ml. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk asam 3-benzoilbenzoat dan ketoprofen berturut-turut lebih

kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, R , antara asam 3-benzoilbenzoat dan ketoprofen tidak kurang dari 4; efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak ketoprofen, tidak kurang dari 2250 lempeng teoritis dan faktor ikutan untuk puncak ketoprofen tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 7 kali waktu retensi ketoprofen, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus yang sama.

$$10.000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Ketoprofen BPF1* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; W adalah berat dalam mg ketoprofen dalam *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran selain puncak utama ketoprofen yang diperoleh dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak utama ketoprofen dari *Larutan baku*.

Cemaran organik mudah menguap <471> Metode IV Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, larutkan dalam 25 ml *etanol P*. Tambahkan 25 ml air dan beberapa tetes *merah fenol LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang telah dibakukan dengan baku primer asam benzoat. Lakukan penetapan blangko jika perlu lakukan koreksi.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N* setara dengan 25,43 mg $C_{16}H_{14}O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPSUL KETOPROFEN

Ketoprofen Capsule

Kapsul Ketoprofen mengandung Ketoprofen, $C_{16}H_{14}O_3$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ketoprofen BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Ketoprofen BPF1 (3-Asetilbenzofenon)*. *Senyawa Sejenis C Ketoprofen BPF1 {Asam 2-(3-karboksifenil) propionat}*.

Identifikasi Kocok sejumlah isi kapsul yang mengandung 500 mg ketoprofen dengan 50 ml

kloroform P selama 5 menit, saring, uapkan hingga kering menggunakan penguap rotasi, percepat penghabluran dengan menggosok bagian dalam cawan dengan pengaduk kaca. Spektrum serapan inframerah hablur yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketoprofen BPF1*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat* yang dibuat dengan melarutkan 1,46 g *kalium fosfat monobasa P* dan 20,06 g *natrium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 ml, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Alat tipe 2:50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{16}H_{14}O_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang diencerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar ketoprofen lebih kurang 0,001% dan serapan larutan baku *Ketoprofen BPF1* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 260 nm. Serapan jenis pada panjang gelombang maksimum 260 nm adalah 662.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{16}H_{14}O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Gunakan larutan yang dibuat baru dan terlindung dari cahaya.]

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 3,5-asetonitril P-air (2:43:55)* yang dibuat baru.

Pelarut A Campuran *asetonitril P-air (40:60)*.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ketoprofen BPF1 (Asam 2-(3-karboksifenil) propionat)* dalam *Pelarut A* hingga kadar 0,0002%.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ketoprofen BPF1 (3-asetilbenzofenon)* dalam *Pelarut A* hingga kadar 0,0003%.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan 100 mg ketoprofen, kocok dengan 100 ml *Pelarut A*, saring dan gunakan filtrat.

Enceran larutan uji Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji* dengan *Pelarut A* hingga 50 bagian volume, kemudian encerkan 1 bagian volume larutan ini dengan *Pelarut A* hingga 10 bagian volume.

Larutan resolusi Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji* dengan *Pelarut A* hingga 100 bagian volume, kemudian pada 1 ml larutan ini tambahkan 1 ml *Larutan baku 2*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm, kolom baja tahan karat 15 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μ m dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* rekam luas puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi,

R, antara ketoprofen dan 3-asetilbenzofenon tidak kurang dari 7.

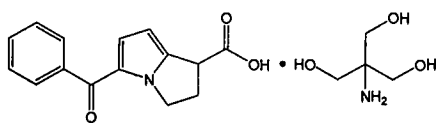
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama tujuh kali waktu retensi ketoprofen. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak yang sesuai dengan asam 2-(3-karboksifenil) propionat pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari puncak utama *Larutan baku 1* (0,2%), respons puncak yang sesuai dengan 3-asetilbenzofenon pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak utama dari *Larutan baku 2* (0,3%), respons puncak dari puncak sekunder pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari luas puncak utama dari *Enceran larutan uji* (0,2%). Abaikan puncak dengan luas kurang dari 0,1 kali luas puncak utama *Enceran larutan uji* (0,02%).

Penetapan kadar Timbang tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan semua isi kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg ketoprofen. Kocok dengan 300 ml *metanol P* 75% selama 10 menit, dan encerkan dengan *metanol P* 75% hingga 500 ml. Diamkan, encerkan 5 ml beningan dengan *metanol P* 75% hingga 100 ml. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm. Hitung jumlah dalam mg $C_{16}H_{14}O_3$; serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm adalah 662

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

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]
 $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ BM 376,40

Ketorolac Trometamin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan 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 *Ketorolac Trometamin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketorolac Trometamin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketorolac Trometamin BPFI*.

C. Uji *trometamin* Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran diklorometan *P*-aseton *P*-asam asetat glisial *P* (95:5:2).

Larutan baku Timbang sejumlah *Ketorolac Trometamin BPFI*, larutkan dalam campuran diklorometan *P*-*metanol P* (2:1) hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan uji Lakukan seperti 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 kromatografi campuran *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi **Fase gerak** dan biarkan 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 - 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 ketorolac atau analog 1-hidroksi ketorolac; 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 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 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:

$$100 F \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

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 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 awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Buat campuran air-tetrahidrofur *P* (70 :30).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPF*, 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* 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 - 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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 313 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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* 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°.

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 BPF*; [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. *Ketorolak Trometamin BPF*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Buat campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* (1:1) dan lakukan kromatografi terhadap campuran tersebut seperti 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 tertera pada *Uji Sterilitas*.

pH <1071> Antara 6,9 dan 7,9.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol P-air-asam asetat glasial P (55:44:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Resolusi dapat ditingkatkan dengan menambah jumlah air dalam *Fase gerak*.

Pelarut 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 BPF1*, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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, C₁₅H₁₃NO₃.C₄H₁₁NO₃, 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 BPF1* 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 cahaya.

TABLET KETOROLAK TROMETAMIN Ketorolac Tromethamine Tablet

Tablet Ketorolak Trometamin mengandung Ketorolak Trometamin, C₁₅H₁₃NO₃. C₄H₁₁NO₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ketorolak Trometamin BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Buat campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* (1:1), lakukan kromatografi terhadap campuran tersebut seperti 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 C₁₅H₁₃NO₃.C₄H₁₁NO₃ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Ketorolak Trometamin BPF1* 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) C₁₅H₁₃NO₃. C₄H₁₁NO₃, 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, C₁₅H₁₃NO₃. C₄H₁₁NO₃, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Pelarut, Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 tertera pada *Penetapan kadar dalam Injeksi Ketorolak Trometamin*. Hitung jumlah dalam mg Ketorolak Trometamin, C₁₅H₁₃NO₃.C₄H₁₁NO₃, 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 cahaya dan kelembaban yang berlebihan.

KIMOTRIPSIN Chymotrypsine

Kimotripsin [9004-07-3]

Kimotripsin adalah enzim proteolitik yang dihablurkan dari ekstrak kelenjar pankreas sapi, *Bos taurus* Linné (Familia *Bovidae*). Mengandung tidak kurang dari 1000 unit Kimotripsin FI per mg dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, potensi tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Serbuk hablur atau serbuk amorf; putih sampai putih kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Jumlah setara dengan 100.000 unit Kimotripsin FI larut dalam 10 ml air dan dalam 10 ml larutan natrium klorida 0,9%.

Baku pembanding *Kimotripsin BPFi*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan di dalam lemari pendingin. Biarkan isi mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Hablur Tripsin BPFi*; simpan dalam wadah tertutup rapat, di dalam lemari pendingin. Biarkan isi mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp.* dan *Staphylococcus aureus*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam oven hampa udara pada suhu 60°C selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,5%.

Tripsin Tidak lebih dari 1%.

Larutan uji Larutkan 100 mg zat uji dalam 10,0 ml air.

Dapar tris (hidroksimetil)aminometana 0,08 M, pH 8,1 Larutkan 294 mg kalsium klorida *P* dalam 40 ml

tris(hidroksimetil)aminometana 0,20 M, atur pH 8,1 dengan asam klorida 1 N dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

Larutan substrat Timbang 98,5 mg *p*-toluensulfonil *L*-argininmetil ester hidroklorida *P* yang sesuai untuk penetapan kadar tripsin, masukkan ke dalam labu tentukur 25 ml. Tambahkan *Dapar tris(hidroksimetil) amino metana 0,08 M pH 8,1*, goyang hingga substrat larut. Tambahkan 0,25 ml merah metil-biru metilen *LP*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur [Catatan Tetapkan kesesuaian dari substrat dengan melakukan Prosedur menggunakan sejumlah Hablur Tripsin BPFi sebagai pengganti zat uji.] Pipet 50 µl Larutan kimotripsin ke dalam lempeng tetes tambahkan 0,2 ml Larutan substrat: tidak terjadi warna ungu dalam waktu 3 menit.

Penetapan kadar

Dapar fosfat 1/15 M pH 7,0 Larutkan 4,54 g kalium fosfat monobasa *P* dalam air hingga 500 ml. Larutkan 4,73 g natrium fosfat dibasa anhidrat *P* dalam air hingga 500 ml. Campur 38,9 ml larutan kalium fosfat monobasa *P* dengan 61,1 ml larutan natrium fosfat dibasa *P*. Jika perlu atur pH 7,0 dengan menambahkan larutan natriumfosfat dibasa *P* tetes demi tetes.

Larutan substrat Timbang saksama lebih kurang 23,7 mg *N*-asetil-*L*-tirosina etil ester *P*, yang sesuai untuk penetapan kadar kimotripsin, larutkan dalam lebih kurang 50 ml *Dapar fosfat 1/15 M pH 7,0* dengan dihangatkan. Setelah dingin encerkan dengan *dapar* yang sama hingga 100 ml. [Catatan Larutan substrat dapat disimpan dalam keadaan beku dan digunakan setelah dicairkan, tetapi harus segera dibekukan setelah pembuatan.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam asam klorida 0,0012 N hingga kadar kimotripsin antara 12 dan 16 unit Kimotripsin FI per ml. Pengenceran benar, jika selama melakukan penetapan kadar, terjadi perubahan serapan antara 0,008 dan 0,012 dalam tiap selang waktu 30 detik.

Prosedur [Catatan Lakukan penyesuaian dari substrat dan periksa parameter spektrofotometer dengan melakukan Prosedur menggunakan Kimotripsin BPFi sebagai pengganti zat uji.] Lakukan penetapan kadar menggunakan spektrofotometer yang dilengkapi dengan pengatur suhu $25^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ di dalam ruang sel. Ukur suhu di dalam sel reaksi sebelum dan sesudah pengukuran serapan, berbeda tidak lebih dari $0,5^{\circ}$. Pipet 0,2 ml asam klorida 0,0012 N dan 3,0 ml Larutan substrat, masukkan ke dalam sel. Masukkan sel ke dalam spektrofotometer, dan atur alat tersebut hingga serapan 0,200 pada panjang gelombang 237 nm. Pipet 0,2 Larutan uji ke dalam sel yang lain, tambahkan 3,0 ml Larutan substrat, masukkan ke dalam spektrofotometer. [Catatan Lakukan tahapan penambahan dengan hati-hati dan waktu reaksi dimulai pada saat penambahan Larutan substrat.] Ukur serapan dengan selang waktu 30 detik selama tidak kurang dari 5 menit. Ulangi prosedur ini dengan pengenceran yang sama sekurang-kurangnya 1 kali. Kecepatan konstan dari perubahan serapan lebih penting dari harga serapan

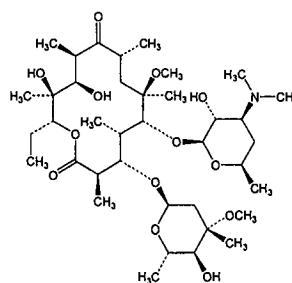
mutlak. Jika kecepatan perubahan tidak konstan selama tidak kurang dari 3 menit, ulangi pengujian, jika perlu gunakan kadar yang lebih rendah. Kecepatan perubahan serapan dalam penetapan ulang pada pengeceran yang sama sesuai dengan penetapan ulang pada pengeceran yang sama sesuai dengan penetapan pertama. Hitung perubahan serapan rata-rata per menit, menggunakan hanya harga dalam bagian waktu 3 menit dari kurva dengan perubahan kecepatan serapan yang konstan. Buat kurva serapan terhadap waktu. Satu unit Kimotripsin FI adalah aktivitas yang menyebabkan perubahan serapan 0,0075 per menit dalam kondisi seperti tertera dalam penetapan kadar. Hitung jumlah unit Kimotripsin FI per mg, dengan rumus:

$$\frac{(A_2 - A_1)}{(0,0075 TW)}$$

A_2 adalah serapan garis lurus pembacaan awal; A_1 adalah waktu dalam serapan garis lurus pembacaan akhir; T adalah waktu dalam menit, antara awal dan akhir pembacaan; W adalah bobot kimotripsin dalam mg per volume larutan yang digunakan untuk penetapan serapan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindari terkena panas yang berlebihan.

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 P 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 total cemaran tidak lebih dari 3,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 P 45%.

Larutan B Asetonitril P.

Fasa gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran asetonitril P-air (50:50).

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 75 mg Klaritromisin BPFi, 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 BPFi.

Larutan baku 4 Timbang saksama lebih kurang 15 mg Klaritromisin untuk Identifikasi BPFi, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak ini dari puncak klaritromisin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 BPFi 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 BPF* 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 tertera pada *Senyawa sejenis*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 μ l) *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 BPF* 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 BPF*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLARITROMISIN UNTUK SUSPENSI 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 dikonstruksi seperti yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klaritromisin BPF*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPF*, $C_{39}H_{71}NO_{13}$, 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 dikonstruksi seperti 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 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 awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPF*, larutkan dalam *metanol P*, kocok dan jika perlu sonikasi hingga kadar lebih kurang 2100 μ g per ml, masukkan dalam perhitungan potensi *Klaritromisin BPF*, 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 Konstruksi suspensi oral klaritromisin seperti tertera pada etiket. Pindahkan sejumlah volume suspensi terkonstruksi setara dengan lebih kurang 1 - 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 BPFi* dalam μ g 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 respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KLARITROMISIN

Clarithromycin Tablet

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 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 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 tertera pada *Penetapan kadar*. Gunakan alikuot

yang diencerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar klaritromisin lebih kurang 125 μ g per ml, sebagai larutan uji. Hitung jumlah dalam mg klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut 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 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 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 μ m atau lebih kecil dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFi*, larutkan dalam *metanol P*, kocok dan jika perlu sonikasi untuk proses melarutkan hingga kadar klaritromisin lebih kurang 625 μ g per ml, masukkan dalam perhitungan potensi *Klaritromisin BPFi*, dalam μ g 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 μ m atau lebih kecil. Larutan ini mengandung klaritromisin lebih kurang 125 μ g per ml.

Larutan resolusi Buat larutan *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFi* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 625 μ g per ml. Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku*, 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 μ m atau lebih kecil dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom pelindung

berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*; rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klaritromisin dan *Senyawa sejenis A klaritromisin* berturut-turut lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara klaritromisin dan senyawa sejenis *A klaritromisin* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 µl) *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 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 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 rapat.

TABLET LEPAS LAMBAT KLARITROMISIN **Clarithromycin Extended-Release Tablet**

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 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 - 600 µg per ml.

Larutan uji Saring sebagian alikuot melalui penyaring polietilen dengan porositas 35 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) 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% |
| Level | Waktu (menit) | Jumlah terlarut (batas masing-masing) | Jumlah terlarut (batas rata-rata) |
| 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 di luar rentang 45% hingga 95% dan tidak ada satupun tablet melepaskan di luar 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 P 0,5%*. Awaudarakan dengan cara hampa udara atau sonikasi.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 2, 12 dan 24 jam

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat 0,067M 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 awaudarakan. 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 alikuot pada 2500 rpm selama 10 menit, gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 jumlah dalam mg 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 respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase $C_{38}H_{69}NO_{13}$ terlarut menggunakan koreksi volume:

$$\frac{\left[\{C_n \times [900 - V_U (n - 1)]\} + \left[\sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_U \right] \right]}{LC} \times 100$$

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 alikuot 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 LC 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 |
|-------------|-----------------------|
| 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

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 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 alikuot. 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit dan pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisin berturut-turut 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung dalam mg klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut dalam 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 menggunakan koreksi zat yang terambil pada titik waktu $n \geq 2$:

$$\frac{(C_n \times 900) + \left[\sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_U \right]}{LC} \times 100$$

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 alikuot 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; LC 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 $6,0 \pm 0,1$ 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga $4,5 \pm 0,1$ dengan penambahan *natrium hidroksida encer LP* atau *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar* (64:36), saring dan awaudarkan. 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 alikuot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 203 nm dan kolom 12,5 cm x 4,6 mm 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung dalam mg klaritromisin, C₃₈H₆₉NO₁₃, yang terlarut dalam satu 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:

$$\frac{C_n \times [900 - (n - 1) \times V_s] + (C_1 + C_2 + \dots + C_{n-1}) \times V_s \times 100}{LC}$$

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 alikuot yang diambil pada setiap titik waktu dalam ml dan LC 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 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan resolusi, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tablet Klaritromisin*.

Hitung jumlah dalam mg klaritromisin, C₃₈H₆₉NO₁₃, tiap tablet lepas lambat dengan rumus:

$$\left(\frac{50}{3} \right) \left(\frac{C}{N} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

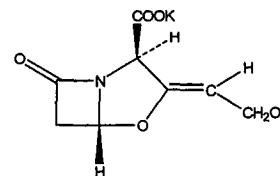
C adalah kadar *Klaritromisin BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; N adalah jumlah tablet yang digunakan; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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*.

KLAVULANAT KALIUM

Clavulanate Potassium



Kalium (Z)-(2R,5R)-3-(2-hidroksietilidena)-7-okso-4-oksa-1-azabisiklo [3.2.0] heptan-2-karboksilat [61177-45-5]
C₈H₈KNO₅ BM 237,25

Klavulanat Kalium mengandung tidak kurang dari 75,5% dan tidak lebih dari 92,0% asam klavulanat, C₈H₉NO₅,

dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding Klavulanat Litium BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat dingin. **Kalium Klavam-2-Karboksilat BPFI;** setiap vial mengandung 3 µg kalium klavam-2-karboksilat yang terdispersi dalam poli (vinilpirolidon). Untuk penggunaan secara kuantitatif, rekonstitusi seluruh isi vial dengan sejumlah volume air yang sesuai. Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku. Larutan baku dapat disimpan dalam lemari pendingin selama 1 minggu. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh 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 *Kalium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 5,5 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Air <1031>Metode I Tidak lebih dari 1,5%.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit Endotoksin FI per mg, jika pada etiket tertera bahwa klavulanat kalium steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan steril.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Jika pada etiket tertera bahwa klavulanat kalium steril, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

Kalium klavam-2-karboksilat Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat larutan *natrium fosfat monobasa 0,1 M*, atur pH hingga 4,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Klavam-2-karboksilat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 30 cm x 4 mm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel

3 - 10 µm. Laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis, faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 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. Waktu retensi relatif asam klavam-2-karboksilat dan asam klavulanat berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung persentase kalium klavam-2-karboksilat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C_s}{C_u}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times 100$$

C_s adalah kadar *Kalium Klavam-2-karboksilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak asam klavam-2-karboksilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Amin alifatik Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Pipet 50 µl *3-metil-2-pentanon P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing lebih kurang 80 mg senyawa amin berikut: 1,1-dimetiletilamin, dietilamin, tetrametiletilediamin, 1,1,3,3-tetrametilbutilamin dan N,N'-diisopropiletilediamin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *asam klorida 2 N* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*; 10,0 ml *natrium hidroksida 2 N*; 5,0 ml *isopropil alkohol P* dan 5 g *natrium klorida P*. Kocok selama 1 menit dan sentrifus sampai terbentuk lapisan terpisah. Gunakan lapisan atas.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*; 5,0 ml larutan *natrium hidroksida 2 N*; 5,0 ml *isopropil alkohol P* dan 5 g *natrium klorida P*. Kocok selama 1 menit dan sentrifus sampai terbentuk lapisan terpisah. Gunakan lapisan atas.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler dari leburan silika 50 m x 0,53 mm, berisi bahan pengisi *G41* dengan tebal lapisan 5 µm. Atur suhu kolom, injektor dan detektor seperti pada tabel berikut:

| | Waktu (menit) | Suhu (° C) | Eluasi |
|----------|------------------|---------------|----------------|
| Kolom | 0-7 | 35 | Isotermal |
| | 7-10,8 | 35-150 | Gradien linier |
| | 10,8-25,8 | 150 | Isotermal |
| Injektor | | 200 | |
| Detektor | | 250 | |

Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 8 ml per menit. "Split ratio" 1:10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 1,1-dimetiletilamin, dietilamin, isopropil alkohol, tetrametiletildiamin, 1,1,3,3-tetrametilbutilamin, N,N'-diisopropil-etilendiamin, bis(2-metilamino)etil eter berturut-turut lebih kurang 0,55; 0,76; 1,0; 1,07; 1,13; 1,33; dan 1,57.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dengan rumus:

$$0,2 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak analit dari *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran selain dari senyawa yang diperoleh dari *Larutan baku* menggunakan rumus yang sama, kecuali untuk r_s menggunakan respons puncak yang sesuai dengan puncak 1,1-dimetiletilamin.

Asam 2-etilheksanoat Tidak lebih dari 0,8%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah asam 3-sikloheksil propionat, larutkan dalam *sikloheksan P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 75 mg asam 2-etilheksanoat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga dan tambahkan 4,0 ml *asam klorida 4 N*. Kocok selama 1 menit dan diamkan hingga terbentuk dua lapisan terpisah. Jika perlu sentrifus. Pisahkan lapisan bawah, dan simpan lapisan atas. Ambil lapisan bawah, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, kocok selama 1 menit. Diamkan hingga lapisan memisah, jika perlu lakukan sentrifus. Ambil lapisan atas, gabungkan dengan lapisan atas yang diperoleh sebelumnya.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 4,0 ml *asam klorida 4 N* dan kocok dua kali, tiap kali dengan 1,0 ml *Larutan baku internal*. Diamkan sampai lapisan memisah, jika perlu sentrifus. Gunakan gabungan lapisan atas.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler dari leburan silika 25 m x 0,200,53 mm, berisi bahan pengisi G35 dengan tebal lapisan 1 µm. Atur suhu kolom, injektor dan detektor seperti pada tabel berikut:

| | Waktu (menit) | Suhu (° C) | Kecepatan (° C/menit) | Eluasi |
|----------|------------------|---------------|--------------------------|----------------|
| Kolom | 0-2 | 40 | - | isotermal |
| | 2-7,3 | 40-200 | 30 | gradien linier |
| | 7,3-10,3 | 200 | | isotermal |
| Injektor | | 200 | - | |
| Detektor | | 300 | | |

Gunakan *hidrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 100 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak asam 2-etilheksanoat dan puncak asam 3-sikloheksilpropionat tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase asam 2-etilheksanoat dengan rumus:

$$2 \left(\frac{W_s}{W_u} \right) \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

W_s adalah bobot dalam mg, asam 2-etilheksanoat yang terdapat dalam *Larutan baku*; W_u adalah bobot dalam mg, zat yang digunakan dalam *Larutan uji*; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam 2-etilheksanoat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak lebih dari 2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Buat larutan *natrium fosfat monobasa 0,05 M*, atur pH hingga 4,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Larutan B Campuran *Larutan A-metanol P (50:50)*.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klavulanat Litium BPF1*, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Klavulanat Litium BPF1* dan amoksisilin, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 40°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0-4 | 100 | 0 | isokratik |
| 4-15 | 100-50 | 0-50 | gradien linier |
| 15-18 | 50 | 50 | isokratik |
| 18-24 | 50-100 | 50-0 | isokratik |
| 24-39 | 100 | 0 | kesetimbangan |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam klavulanat dan puncak amoksisilin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,5; faktor ikutan asam klavulanat tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom ditentukan dari puncak asam klavulanat, tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; dan resolusi, *R*, antara asam klavulanat dan amoksisilin, tidak kurang dari 13. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

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. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$10C \left(\frac{237,3}{205,1} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Klavulanat Litium BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; 237,3 dan 205,1 berturut-turut adalah bobot molekul klavulanat kalium dan klavulanat litium; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak asam klavulanat dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar natrium fosfat pH 4,4 Larutkan 7,8 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga 4,4±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar natrium fosfat pH 4,4-metanol P* (95:5), saring melalui penyaring membran porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klavulanat Litium BPF1*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah amoksisilin dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg amoksisilin dan 0,25 mg klavulanat litium per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 - 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dihitung dari puncak analit tidak kurang dari 550 lempeng teoritis, faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%, Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam klavulanat dan amoksisilin masing-masing adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak amoksisilin dan asam klavulanat, tidak kurang dari 3,5.

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 µg, asam klavulanat, C₈H₈NO₅, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

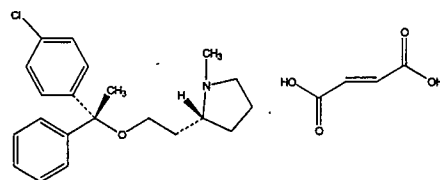
$$200C \left(\frac{P}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah *Klavulanat Litium BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi asam klavulanat dalam µg per mg *Klavulanat Litium BPF1*; *W* adalah jumlah dalam mg klavulanat kalium dalam *Larutan uji*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

KLEMASTIN FUMARAT
Clemastine Fumarate



(+)-(2R)-2-[2-[[[(R)-p-Kloro-α-metil-α-fenilbenzil]-oksi]etil]-1-metilpirolidina fumarat (1:1) [14976-57-9]

$C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$

BM 459,97

Klemastin Fumarat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; tidak berwarna sampai kuning pucat; tidak berbau. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, dalam kloroform; sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Klemastin Fumarat BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap sebelum digunakan.

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 *Klemastin Fumarat BPF1*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran *diisopropil eter P-asam format P-air* (70:25:5).

Larutan baku Larutkan 50 mg asam fumarat dalam 10,0 ml larutan *etanol P* (8 dalam 10) dengan sedikit dihangatkan.

Larutan uji Larutkan 40 mg zat dalam 2,0 ml larutan *etanol P* (8 dalam 10), dengan sedikit dihangatkan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* dan keringkan dengan aliran udara. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 100° selama 30 menit, dinginkan, semprot dengan *kalium pemanganat 0,1 M*, segera dikeringkan dengan aliran udara hangat; harga R_f warna dan intensitas bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

Kejernihan dan warna larutan

Larutan uji Larutkan 100 mg zat dalam 10,0 ml *metanol P*.

Larutan pembanding Campur 2,5 ml *natrium klorida 0,00002 M*; 2,5 ml air; 5,0 ml *asam nitrat 2,5 N* dan 1,0 ml *perak nitrat 0,1 N*. Gunakan larutan ini dalam waktu 5 menit.

Larutan padanan warna Campur 1 bagian volume *Larutan padanan C* seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas <1291>* dengan 3 bagian volume air.

Prosedur Masukkan *Larutan uji*, *Larutan pembanding* dan 10,0 ml *Larutan padanan warna* secara terpisah ke dalam tabung reaksi diameter lebih kurang 12 mm. Amati *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* secara horizontal dengan latar belakang hitam: *Larutan uji* lebih jernih atau tidak lebih keruh dari *Larutan pembanding*. Amati

Larutan uji dan *Larutan padanan warna* secara horizontal dengan latar belakang putih: *Larutan uji* tidak berwarna atau tidak lebih intensif dari *Larutan padanan warna*.

pH <1071> Antara 3,2 dan 4,2; lakukan penetapan menggunakan suspensi 1 dalam 10.

Rotasi jenis <1081> Antara +15,0° dan +18,0°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 100 mg per 10 ml, pada suhu 20°±0,5°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (90:40:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klemastin Fumarat BPF1*, larutkan dalam campuran *kloroform P* dan *metanol P* (1:1) hingga kadar 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam campuran *kloroform P* dan *metanol P* (1:1) hingga kadar 0,10 mg; 0,08 mg; 0,06 mg; 0,04 mg dan 0,02 mg per ml sesuai dengan 0,5%; 0,4%; 0,3%; 0,2% dan 0,1% *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 5,0 ml campuran *kloroform P* dan *metanol P* (1:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Enceran Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, semprot lempeng dengan *Dragendorff LP*, kemudian disemprot dengan *hidrogen peroksida P 3%*. Harga R_f warna dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*. Jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%, dan tidak ada intensitas bercak lain selain bercak utama yang lebih dari 0,5%, dibandingkan terhadap *Enceran Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, larutkan dengan 60 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 46,00 mg $C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu tidak lebih dari 25°.

TABLET KLEMASTIN FUMARAT Clemastine Fumarate Tablet

Tablet Klemastin Fumarat mengandung Klemastin Fumarat, $C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klemastin Fumarat BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak dan Penjerap Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Klemastin Fumarat*.

Pelarut Campuran kloroform P-metanol P (1:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Klemastin Fumarat BPFi*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 2,5 mg per ml.

Larutan uji masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2,5 mg klemastin fumarat ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca. Tambahkan 10 ml *Pelarut*, kocok selama 20 menit. Saring, cuci residu dua kali masing-masing dengan 5 ml *Pelarut*. Campur filtrat dan cucian, uapkan dengan hampa udara sampai kering. Larutkan sisa dalam 1 ml *Pelarut*.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Klemastin Fumarat*. Totolkan masing-masing 5 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku*; harga R_F bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml *Dapar sitrat pH 4,0* yang dibuat dengan melarutkan 20,0 g *asam sitrat monohidrat P* dalam lebih kurang 1000 ml air, tambahkan 22,0 ml larutan *natrium hidroksida P* (3 dalam 10) dan 8,8 ml *asam klorida P*, campur dan encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Sentrifus 60 ml alikuot selama 20 menit pada 4000 rpm, pindahkan 50,0 ml beningan ke dalam corong pisah 125 ml. Pada corong pisah 125 ml kedua, masukkan 50,0 ml larutan baku yang dibuat dengan melarutkan sejumlah *Klemastin Fumarat BPFi* dan diencerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sebanding dengan alikuot. Buat larutan blangko dalam corong pisah 125 ml ketiga, berisi 50,0 ml *Media disolusi* sebagai blangko. Pada masing-masing corong pisah tambahkan 10 ml larutan *jingga metil P* (2 dalam 10.000), campur, tambahkan 20,0 ml *kloroform P*. Kocok secara simultan selama 10 menit. Pisahkan lapisan kloroform dan sentrifus selama 10 menit pada 4000 rpm. Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan larutan uji, larutan baku dan blangko pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 420 nm.

Toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{21}H_{26}ClHO.C_4H_4O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan pewarna Larutkan 100 mg ungu bromo kresol P dalam 1000 ml *asam asetat 0,33 N*.

Asetat metanol Encerkan 100 ml *metanol P* dengan *asam asetat 0,33 N* hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 27 mg *Klemastin Fumarat BPFi*. Masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 10 ml *metanol P* dan encerkan dengan *asam asetat 0,33 N* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Asam-metanol* sampai tanda.

Larutan uji Campur serbuk halus dari 1 tablet dengan sejumlah volume *Asetat-metanol* hingga kadar klemastin fumarat lebih kurang 27 μ g per ml. Kocok selama 30 menit, saring, buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Masukkan masing-masing 15,0 ml *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Asetat metanol* sebagai blangko secara terpisah ke dalam tiga corong pisah 125 ml pada masing-masing corong pisah, tambahkan 25 ml *Larutan pewarna* dan 50,0 ml *kloroform P*, kocok selama 15 menit. Biarkan lapisan memisah dan saring lapisan kloroform. Ukur serapan larutan kloroform dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 406 nm, menggunakan larutan blangko. Hitung jumlah dalam mg klemastin fumarat, $C_{21}H_{26}ClHO.C_4H_4O_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah mg klemastin fumarat dalam tablet seperti tertera pada etiket; C adalah kadar *Klemastin Fumarat BPFi* dalam μ g per ml *Larutan baku*; D adalah kadar klemastin fumarat dalam μ g per ml *Larutan uji* berdasarkan kadar yang tertera pada etiket dan pengenceran yang dilakukan; 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat pH 7 Timbang lebih kurang 9,47 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan A*). Timbang lebih kurang 9,08 g *kaliun fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml kedua, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan B*). Campur 612 ml *Larutan A* dan 388 ml *Larutan B*.

Dapar fosfat encer Campur 1 bagian volume *Dapar fosfat pH 7* dan 3 bagian volume air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-dapar fosfat encer* (83:17), saring dan awaudarkan.

Larutan baku timbang saksama sejumlah Klemastin Fumarat BPF1. Larutkan dalam campuran metanol P-air (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 14 mg klemastin fumarat, masukan ke dalam labu erlenmeyer 200 ml, tambahkan 100,0 ml campuran metanol P-air (1:1) kocok selama 30 menit, sentrifus dan saring, gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>, kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku sebanyak 5 kali penyuntikan, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,5%.

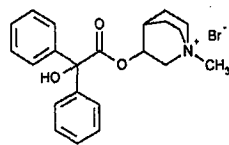
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klemastin fumarat, C₂₁H₂₆C1NO.C₄H₄O₄, dalam serbuk tablet yang digunakan rumus:

$$100C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Klemastin Fumarat BPF1 dalam mg per ml larutan baku; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak utama klemastin fumarat dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah penyimpanan dalam wadah tertutup baik.

KLIDINIUM BROMIDA Clidinium Bromide



(±)-3-Hidroksi-1-metilkuinuklidinium bromida bensilat [3485-62-9] BM 432,35
C₂₂H₂₆BrNO₃

Klidinium Bromida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₂₂H₂₆BrNO₃ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau. Optik tidak aktif. Melebur pada suhu 242°.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding Klidinium Bromida BPF1; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Senyawa sejenis A Klidinium Bromida BPF1; (3-hidroksi-1-metilkuinuklidinium bromida), C₈H₁₆BrNO, lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. 3-Kuinuklidinil Bensilat BPF1, C₂₁H₂₃NO₃. Lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Klidinium Bromida BPF1.

B. Larutkan lebih kurang 250 mg zat dalam 5 ml air dalam tabung reaksi, dinginkan dalam tangas es, tambahkan 5 ml trinitrofenol LP dan gores permukaan dalam tabung dengan batang pengaduk untuk pembentukan hablur. Kumpulkan endapan dalam kertas saring, cuci dengan air dingin dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: pikrat yang diperoleh melebur pada suhu antara 184° dan 189°, ketika diuji dengan Metode I seperti tertera pada Penetapan jarak lebur atau suhu lebur <1021>. [Perhatian Pikrat dapat meledak.]

C. Ke dalam larutan 100 mg zat dalam 2 ml air, tambahkan beberapa tetes asam nitrat 2 N dan 1 ml perak nitrat LP: terbentuk endapan putih kekuningan.

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> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 25 ml air.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran aseton P-metanol P-air- asam klorida P (70:20:5:5).

Penjerap Campuran silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku Larutkan 100 mg Klidinium Bromida BPF1 dalam 1,0 ml asam klorida metanol 0,1 N.

Larutan baku 1 Larutkan 3,0 mg 3-kuinuklidinil bensilat BPF1 dalam 100 ml asam klorida metanol 0,1 N dan campur.

Larutan baku 2 Larutkan 100 mg Klidinium Bromida BPF1 dalam 1,0 ml asam klorida metanol P dan tambahkan 20 µl larutan 25,0 mg Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPF1 dalam 1,0 ml asam klorida metanol 0,1 N.

Larutan uji Larutkan 100 mg zat dalam 1,0 ml asam klorida metanol 0,1 N.

Penampak bercak Larutkan 850 mg bismut subnitrat P dalam campuran 10 ml asam asetat glasial P dan 40 ml

air. Dalam wadah yang terpisah, larutkan 20 g kalium iodida P dalam 50 ml air. Campur ke dua larutan dan encerkan dengan larutan asam sulfat P (1 dalam 10) hingga 500 ml. Tambahkan $7,5 \pm 2,5$ g iodum P dan campur sampai larut.

Prosedur prapengembangan lempeng Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak dan biarkan merambat sampai lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit dan dinginkan.

Prosedur 1 (batas senyawa 3-kuinuklidinil bensilat) Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l Larutan baku, Larutan bakul dan Larutan uji pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak jenuh Fase gerak yang dibuat segar, biarkan merambat sampai lebih kurang 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada suhu 105° selama 10 menit, dinginkan dan semprot dengan kalium iodoplatinat LP; Harga R_f bercak utama dari Larutan uji sesuai dengan Larutan baku, dan tidak ada bercak Larutan uji yang sesuai dengan harga R_f bercak 3-kuinuklidinil bensilat (lebih kurang 0,8).

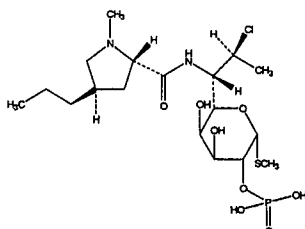
Prosedur 2 (batas senyawa sejenis A klidinium bromida) Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l Larutan baku 2 dan Larutan uji pada lempeng kromatografi yang telah dilakukan prapengembangan. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak jenuh Fase gerak yang dibuat segar, biarkan merambat sampai lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada 105° selama 10 menit, dinginkan dan semprot dengan Penampak bercak. Bercak dari Larutan uji pada harga R_f lebih kurang 0,4 tidak lebih besar dan intensif dibandingkan bercak lain dari Larutan baku 2; senyawa sejenis A klidinium bromida tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,2 g zat, larutkan dalam 80 ml asam asetat glasial P, jika perlu hangatkan. Dinginkan, tambahkan 15 ml raksa(II) asetat LP dan titrasi dengan asam perklorat dioksan 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko, jika perlu lakukan koreksi.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 43,24 mg $C_{22}H_{26}BrNO_3$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

KLINDAMISIN FOSFAT Clindamycin Phosphate



Metil 7-kloro-6,7,8-trideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidina karboksamido)-1-tio-L-treo- α -D-galacto-oktopiranosida 2-(dihidrogen fosfat) [24729-96-2]
 $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$ BM 504,96

Klindamisin Fosfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 758 μ g Klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih; higroskopis; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol mutlak; sangat sukar larut dalam aseton; praktis tidak larut dalam klorofom, dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding Klindamisin Fosfat BPF1; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Endotoksin BPF1; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Klindamisin Fosfat BPF1, masing-masing telah dikeringkan pada suhu 100° selama 2 jam.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,58 unit Endotoksin FI per mg.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 6,0%.

Syarat lain Klindamisin fosfat untuk pembuatan injeksi klindamisin fosfat harus memenuhi Uji Daya Hipotensif <191>, menggunakan dosis uji 1,0 ml per kg, larutan yang mengandung klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ 5,0 mg per ml larutan natrium klorida P 0,9% steril.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Larutkan 10,54 g kalium fosfat monobasa P dalam 775 ml air, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P. Tambahkan 225 ml asetonitril P, campur dan saring. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada kromatografi <931>. [Catatan Atur kadar asetonitril P dalam Fase gerak tidak kurang dari 22% dan tidak lebih dari 25% untuk mempertahankan tahapan eluasi yang benar.]

Larutan baku internal Timbang sejumlah 4-hidroksiasetofenon P, larutkan dalam asetonitril P

hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml. Encerkan sejumlah volume larutan tersebut dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 24 mg *Klindamisin Fosfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 25,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang lebih kurang 24 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 25,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

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. Waktu retensi relatif klindamisin fosfat dan 4'-hidroksiasetofenon masing-masing adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2. Hitung jumlah dalam µg klindamisin, C₁₈H₃₃ClN₂O₅S, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$100 CP \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi C₁₈H₃₃ClN₂O₅S dalam µg per mg *Klindamisin Fosfat BPFI*; *R_u* dan *R_s* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klindamisin fosfat terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI KLINDAMISIN Clindamycin Injection

Injeksi Klindamisin mengandung Klindamisin Fosfat dalam *Air untuk Injeksi* setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% klindamisin, C₁₈H₃₃ClN₂O₅S, dari jumlah yang tertera pada etiket. Zat ini dapat dibekukan.

Baku pembanding *Klindamisin Fosfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang

belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. *Benzil Alkohol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam gas inert (nitrogen atau argon) pada suhu antara 2° dan 8°, dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,58 unit Endotoksin FI per mg klindamisin.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 10,54 g kalium fosfat monobasa *P* dalam 775 ml air, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat *P*. Tambahkan 225 ml asetonitril *P*, campur dan saring. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *kromatografi <931>*. [Catatan Atur kadar asetonitril *P* dalam *Fase gerak* tidak kurang dari 22% dan tidak lebih dari 25% untuk mempertahankan tahapan eluasi yang tepat.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Fosfat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan 300 mg klindamisin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 7 ml larutan ini, ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang sejumlah *Benzil Alkohol BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Tambahkan lebih kurang 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi lebih kurang 25 mg *Klindamisin Fosfat BPFI*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klindamisin fosfat dan benzil alkohol tidak kurang dari 2,0. Waktu retensi relatif klindamisin fosfat dan benzil alkohol berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

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 klindamisin, C₁₈H₃₃ClN₂O₅S, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{10}{7}\right)\left(\frac{CP}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar Klindamisin Fosfat BPFi dalam mg per ml Larutan baku; P adalah potensi C₁₈H₃₃ClN₂O₅S, dalam µg per ml Klindamisin Fosfat BPFi; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klindamisin fosfat dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau dalam wadah plastik yang sesuai.

Penandaan Memenuhi syarat Penandaan seperti yang tertera pada Injeksi. Bila disimpan dalam kondisi beku, pada etiket tertera bahwa sediaan harus dicairkan terlebih dahulu segera sebelum digunakan; kondisi penyimpanan yang sesuai dari larutan yang telah dicairkan dan petunjuk bahwa larutan tidak boleh dibekukan kembali.

KLINDAMISIN UNTUK INJEKSI Clindamycin for Injection

Klindamisin untuk Injeksi mengandung sejumlah Klindamisin Fosfat, mempunyai potensi setara tidak kurang dari 758 µg klindamisin, C₁₈H₃₃ClN₂O₅S, per mg dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding Klindamisin Fosfat BPFi; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan di tempat sejuk dan kering. Endotoksin BPFi; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

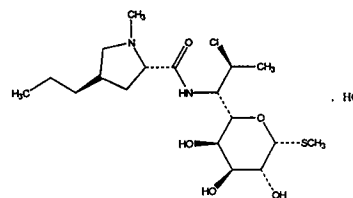
Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,58 unit Endotoksin FI per mg klindamisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan Penyaringan membran seperti tertera pada Uji Sterilitas dari produk yang diuji. Menggunakan 6 g zat uji yang dilarutkan secara aseptik dalam 200 ml Cairan A.

Syarat lain Memenuhi syarat uji Identifikasi, pH, Air, Sifat hablur dan Penetapan kadar seperti tertera pada Klindamisin Fosfat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada Injeksi.

KLINDAMISIN HIDROKLORIDA Clindamycin Hydrochloride



Metil 7-kloro-6,7,8-trideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidinakarboxamido)-1-tio-L-treo-α-D-galaktoktopiranosida monohidroklorida [21462-39-5]

C₁₈H₃₃ClN₂O₅S.HCl BM 461,44

C₁₈H₃₃ClN₂O₅S.HCl.H₂O [58207-19-5] BM 479,46

Klindamisin Hidroklorida adalah garam Klindamisin Hidroklorida hidrat yang dihasilkan dengan cara klorinasi dari linkomisin. Mengandung potensi setara dengan tidak kurang dari 800 µg per mg Klindamisin, C₁₈H₃₃ClN₂O₅S.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau atau bau lemah seperti merkaptan. Stabil di udara dan cahaya. Larutan bersifat asam dan memutar bidang polarisasi ke kanan.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam dimetilformamida dan dalam metanol; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton.

Baku pembanding Klindamisin Hidroklorida BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Klindamisin Hidroklorida BPFi.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

Air <1031> Metode I Antara 3,0% dan 6,0%.

Senyawa sejenis 7-epiklindamisin tidak lebih dari 4,0%; klindamisin B tidak lebih dari 2,0%; masing-masing senyawa sejenis lain tidak lebih dari 1,0% dan total senyawa sejenis termasuk linkomisin tidak lebih dari 6,0%. Lakukan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Linkomisin Hidroklorida BPFi dan Klindamisin Hidroklorida BPFi, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg dan 1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan

ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatografi dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk linkomisin, klindamisin B, epiklindamisin dan klindamisin berturut-turut adalah 0,4; 0,65; 0,8 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respon puncak selama tidak kurang dari enam kali waktu retensi puncak klindamisin. Hitung persentase linkomisin dalam klindamisin hidroklorida dengan rumus:

$$2,5 \left(\frac{C_L P_L}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C_L adalah kadar *Linkomisin Hidroklorida BPFi* dalam g per ml *Larutan baku*; P_L adalah potensi linkomisin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, dalam µg per mg dalam *Linkomisin Hidroklorida BPFi*; W adalah bobot dalam mg klindamisin hidroklorida dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak linkomisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase semua senyawa sejenis lain dalam klindamisin hidroklorida dengan rumus:

$$2,5 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_C} \right)$$

C adalah kadar *Klindamisin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam µg per mg dalam *Klindamisin Hidroklorida BPFi*; W adalah bobot dalam mg klindamisin hidroklorida dalam *Larutan uji*; r_i adalah jumlah respons puncak semua senyawa sejenis selain linkomisin dari *Larutan uji*; r_C adalah respons puncak klindamisin dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 7,5 Larutkan 6,8 g kalium fosfat monobasa P dalam 1000 ml air, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan kalium hidroksida 8 N.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 7,5-asetronitril P* (550:450) saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> [Catatan *Kenaikan perbandingan asetronitril P dalam Fase gerak menurunkan waktu retensi dan penurunannya*

meningkatkan resolusi antara 7-epiklindamisin dan klindamisin.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Hidroklorida BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara puncak klindamisin B dan puncak 7-epiklindamisin tidak kurang dari 2,4; resolusi, R , antara puncak 7-epiklindamisin dan puncak klindamisin tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom dihitung dari puncak klindamisin tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak klindamisin tidak lebih dari 1,2; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klindamisin tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak klindamisin, ukur respons puncak. Hitung potensi dalam µg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, tiap mg klindamisin hidroklorida dengan rumus:

$$125 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klindamisin Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam µg per mg *Klindamisin Hidroklorida BPFi*; W adalah bobot dalam mg klindamisin hidroklorida dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut turut adalah respon puncak klindamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL KLINDAMISIN HIDROKLORIDA Clindamycin Hydrochloride Capsule

Kapsul Klindamisin Hidroklorida mengandung Klindamisin Hidroklorida, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% Klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klindamisin hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama pada kloromatogram *Larutan uji* yang diperoleh seperti tertera pada *Penetapan kadar* sesuai dengan *Larutan baku* yang dibandingkan dengan baku internal.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 6,8*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 16 g asam *dl-10-kamfersulfonat P*, 8 g *amonium asetat P* dan 8 ml *asam asetat glasial P* dalam 1600 ml air. Tambahkan 2400 ml *metanol P* dan atur pH hingga $6,0 \pm 0,05$ dengan penambahan *asam klorida P* atau *natrium hidroksida 5 N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin hidroklorida BPFi* larutkan dengan *Media disolusi* sampai kadar seperti *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikuot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 μm . Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Masukkan 2 g asam *dl-10-kamfersulfonat P*, 1 g *amonium asetat P* dan 1 ml *asam asetat glasial P* ke dalam labu tentukur 500-ml yang berisi 200 ml air, campur sampai larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Atur pH hingga $6,0 \pm 0,01$ dengan penambahan *asam klorida P* atau larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Masukkan 0,5 ml feniletal alkohol ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 90 mg *Klindamisin Hidroklorida BPFi*, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, goyang hingga larut.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 75 mg klindamisin, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* dan kocok selama lebih kurang 30 menit, bila perlu sentrifus atau saring, hingga diperoleh larutan jernih.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 30 cm x 4 mm dan bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *Larutan baku internal* dan klindamisin berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

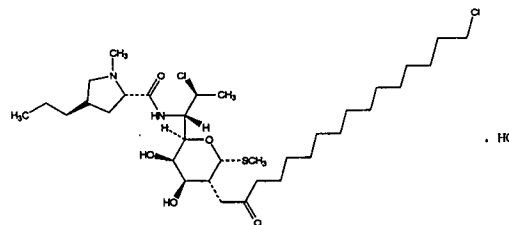
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dari serbuk isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$W \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot dalam mg klindamisin hidroklorida dalam *Larutan uji*; *P* adalah potensi klindamisin dalam μg per mg *Klindamisin Hidroklorida BPFi*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klindamisin terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLINDAMISIN PALMITAT HIDROKLORIDA Clindamycin Palmitate Hydrochloride



Metil 7-kloro-6,7,8-trideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidinakarboxamido)-1-tio-L-treo- α -D-galaktoktopiranosida 2-palmitat monohidroklorida
[25507-04-4]

C₃₄H₆₃ClN₂O₆S.HCl BM 699,86

Klindamisin Palmitat Hidroklorida mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 540 μ g Klindamisin, C₁₈H₃₃ClN₂O₅S, per mg.

Pemerian Serbuk amorf; putih atau hampir putih; bau khas.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam etilasetat dan dalam dimetilformamida; mudah larut dalam air, dalam benzen, dalam eter, dalam kloroform dan dalam etanol.

Baku pembanding Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPF_I; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan lemari pembeku.

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 Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPF_I.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram Larutan uji sesuai dengan waktu retensi puncak utama pada kromatogram Larutan baku yang diperoleh pada Penetapan kadar.

pH <1071> Antara 2,8 dan 3,8; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 10 mg zat per ml.

Air <1031> Metode I Tidak lebih 3,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Larutkan 2 g natrium dokusat P dan 1,54 g amonium asetat P dalam campuran 2 ml asam asetat glasial P dan 75 ml air. Encerkan dengan metanol P hingga 1000 ml, saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPF_I, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,14 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar klindamisin palmitat hidroklorida 0,14 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraksi dan kolom 30 cm x 3,9 mm dan bahan pengisi LI. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 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 potensi klindamisin palmitat hidroklorida, C₁₈H₃₃ClN₂O₅S, dalam μ g per mg yang digunakan dengan rumus:

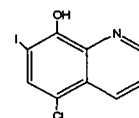
$$\left(\frac{C_s}{C_u}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)P$$

C_s adalah kadar Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPF_I dalam mg per ml Larutan baku; C_u adalah kadar zat dalam mg per ml Larutan uji; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak klindamisin palmitat dari Larutan uji dan Larutan baku; P adalah potensi Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPF_I dalam μ g per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLIOKUINOL

Iodoklorhidroksikuinolin
Vioform
Clioquinol



5-Kloro-7-iodo-8-kuinolinol [130-26-7]
C₉H₅ClINO

BM 305,50

Kliokuinol mengandung tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₉H₅ClINO, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan di atas fosfor pentoksida P selama 5 jam.

Pemerian Serbuk voluminus, mirip spons; putih kekuningan sampai kuning kecokelatan; bau khas lemah. Warna menjadi gelap jika terpapar cahaya. Melebur pada suhu lebih kurang 180° disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam etil asetat panas dan dalam asam asetat glasial panas.

Baku pembanding Kliokuinol BPF_I; lakukan pengeringan di atas fosfor pentoksida P selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Buat larutan baku seperti tertera pada Larutan baku dalam Penetapan kadar, kecuali menggunakan 1,0 ml piridin P sebagai pengganti Larutan baku internal dan lakukan Kromatografi gas seperti pada Penetapan kadar. Waktu retensi puncak kliokuinol dari larutan uji sesuai

dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 200.000) dalam *asam klorida 3 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kliokuinol BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 267 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Panaskan 100 mg zat dengan 5 ml *asam sulfat P*: terjadi uap iodin berlebih berwarna ungu.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Iodium bebas dan Iodida Tidak lebih dari 0,05% dihitung sebagai iodida. Kocok 1,0 g zat dengan 20 ml air selama 30 detik, diamkan 5 menit dan saring. Pada 10 ml filtrat tambahkan 1 ml *asam sulfat 2 N*, 2 ml *kloroform P* dan kocok: lapisan kloroform tidak berwarna ungu (iodium bebas). Ke dalam sisa filtrat, tambahkan 5 ml *asam sulfat 2 N* dan 1 ml *kalium bikromat LP*, kocok selama 15 detik: warna pada lapisan kloroform tidak lebih intensif dibandingkan dengan larutan yang dibuat sebagai berikut: Encerkan 2,0 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 6000) dengan air sampai 10 ml, tambahkan 6 ml *asam sulfat 2 N*, 1 ml *kalium bikromat LP* dan 2 ml *kloroform P* dan kocok selama 15 detik.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah pirena, larutkan dalam *piridin P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kliokuinol BPF1*, larutkan dalam campuran *piridin P-n-heksan P* (4:1) hingga kadar lebih kurang 3 mg per ml. Masukkan 1,0 ml larutan ini ke dalam vial kaca ulir yang dilengkapi dengan septum, tambahkan 1,0 ml *bis (trimetilsilil) asetamida P* dan 1,0 ml *Larutan baku internal*, tutup. Panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit dan dinginkan hingga suhu ruang.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 75 mg yang sebelumnya telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan campuran *piridin P-n-heksan P* (4:1) sampai tanda. Masukkan 1,0 ml larutan ini ke dalam vial kaca ulir yang dilengkapi dengan septum, tambahkan 1,0 ml *bis (trimetilsilil) asetamida P* dan 1,0 ml *Larutan baku internal*, tutup. Panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit dan dinginkan hingga suhu ruang.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,83 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *SIAB 80-100 mesh*. Pertahankan suhu injektor

dan detektor masing-masing pada 170° dan 250° serta suhu kolom pada 165°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju aliran lebih kurang 30 ml per menit. Laju aliran hidrogen dan udara masing-masing 25 ml dan 500 ml per menit [*Catatan Kondisikan kolom pada suhu 200° dengan cara seperti tertera pada Kromatografi <931>*.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatografi dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *kliokuinol* dan *baku internal* tidak kurang dari 3.

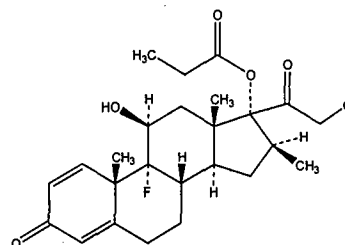
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif *kliokuinol* dan *pirena* berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg *kliokuinol*, C_9H_5ClINO , dengan rumus:

$$25C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Kliokuinol BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *kliokuinol* dan *baku internal* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KLOBETASOL PROPIONAT Clobetasol Propionate



21-Kloro-9-fluoro-11β,17-dihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17-propionat [25122-46-7]
 $C_{25}H_{32}ClFO_5$ BM 466,97

Klobetasol Propionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{25}H_{32}ClFO_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga krem.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam benzen dan dalam dietil eter; agak sukar larut dalam etanol; larut dalam aseton, dalam dimetil sulfoksida, dalam kloroform, dalam metanol dan dalam dioksan.

Baku pembanding *Klobetasol Propionat BPF1*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa*

Sejenis A Klobetasol Propionat BPFi [9 α -fluoro-11 β -hidroksi-16 β -metil-3-okso-androsta-1,4-diena-17 (*R*)-spiro-2'-[4'-kloro-5'-etilfuran-3'(2'H) on] (C₂₅H₃₀ClFO₄, BM 448,96), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klobetasol Propionat BPFi*.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 196°.

Rotasi jenis <1081> Antara +98° dan +104°; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Tiap cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar 0,1 mg per ml.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 μ l) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam klobetasol propionat yang digunakan 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.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*, *natrium fosfat monobasa 0,05 M* (atur pH 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P 85%*) dan *metanol P (95:85:20)*. Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah beklometason dipropionat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klobetasol Propionat BPFi*, larutkan dalam *metanol P* dan *Larutan baku internal* hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 0,04 mg *Klobetasol Propionat BPFi* per ml dan 0,08 mg beklometason dipropionat per ml.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung lebih kurang 0,001 mg *Senyawa Sejenis A Klobetasol Propionat BPFi* dan 0,1 mg *Klobetasol Propionat BPFi* per ml dalam *Fase gerak*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 4 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatografi dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif lebih kurang untuk senyawa sejenis A klobetasol propionat, klobetasol propionat berturut-turut 1,1 dan 1,0, resolusi, *R*, antara klobetasol propionat dan senyawa sejenis klobetasol propionat A tidak kurang dari 1,5, efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak klobetasol propionat tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak klobetasol propionat 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 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif klobetasol propionat dan beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,6. Hitung jumlah dalam mg klobetasol propionat, C₂₅H₃₂ClFO₅, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Klobetasol Propionat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan puncak klobetasol propionat terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

KRIM KLOBETASOL PROPIONAT Clobetasol Propionate Cream

Krim Klobetasol Propionat adalah Klobetasol Propionat dalam basis krim yang sesuai. Mengandung Klobetasol Propionat, $C_{25}H_{32}ClFO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klobetasol Propionat BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klobetasol Propionat BPFi* [9α -fluoro- 11β -hidroksi- 16β -metil 3-okso-androsta-1,4-diena-17(R)-spiro-2'-[4'-kloro-5'-etilfuran-3'(2'-4on)]] ($C_{25}H_{30}ClFO_4$, BM 448,96); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak campuran kloroform P-aseton P-etanol P (100:10:5).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klobetasol Propionat BPFi* dengan pelarut dan kadar yang sama dengan *Larutan uji*.

Larutan uji Masukkan sejumlah krim yang setara dengan 0,75 mg klobetasol propionat ke dalam tabung sentrifuga bertutup 25-ml, tambahkan 10 ml *metanol P* dan tutup. Panaskan dalam tangas air pada suhu 60° selama lebih kurang 4 menit, angkat tabung, kocok kuat. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Dinginkan pada suhu ruang, tambahkan 3,5 ml air dan campur. Sentrifus pada lebih kurang 3500 rpm selama lebih kurang 10 menit. Pindahkan lebih kurang 5 ml beningan dalam corong pisah 100 ml, tambahkan 1 g *natrium klorida P* dan 10 ml air, campur. Ekstraksi dengan 5 ml *kloroform P* dengan pengocokan selama 1 menit, kumpulkan lapisan bawah dan uapkan dengan bantuan aliran uap nitrogen sampai kering. Larutkan residu dalam lebih kurang 0,5 ml *kloroform P*.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji*, lakukan uji seperti pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Batas mikroba <51> Memenuhi persyaratan uji *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* dan *Salmonella sp* dan jumlah seluruh koloni mikroba aerob tidak lebih dari 100 koloni per g.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klobetasol Propionat*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*, *natrium fosfat monobasa 0,05 M* (atur pH hingga 5,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P 50%*) dan *metanol P* (95:85:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 1,0 mg klobetasol propionat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan 15,0 ml *metanol P*. Kocok kuat untuk mendispersikan krim dan sentrifus pada kecepatan lebih kurang 3500 rpm selama lebih kurang 10 menit. Saring beningan melalui penyaring dengan porositas 0,45 μ m.

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. Waktu retensi relatif untuk klobetasol propionat dan beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,6. Hitung jumlah dalam mg klobetasol propionat, $C_{25}H_{32}ClFO_5$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

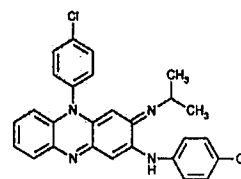
$$25C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Klobetasol Propionat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan puncak klobetasol propionat terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu ruang terkendali. Tidak boleh didinginkan.

KLOFAZIMIN

Clofazimin



3-(*p*-Kloroanilino)-10-(*p*-klorofenil)-2,10-dihidro-2-(isopropilimino)fenazin [2030-63-9]

$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$

BM 473,40

Klofazimin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan

Pemerian Hablur merah tua, melebur pada suhu lebih kurang 217° disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform dan dalam benzen; agak sukar larut dalam etanol dan dalam etil asetat.

Baku pembeding *Klofazimin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada suhu ruang.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah larutan zat 5% dalam metilen klorida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klofazimin BPFI*.

B. Harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A* seperti yang tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran metilen klorida P-*n*-propilalkohol P (10:1).

Larutan amonia Dibuat segar, pipet 1,0 ml amonium hidrosida P ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Penjerap Lemping kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Segera sebelum digunakan uapi lempeng dengan uap amonia selama 30 menit dengan menggantungkan lempeng dalam bejana kromatografi yang berisi lebih kurang 25 ml *Larutan amonia* [Catatan Cegah agar lempeng tidak terkena cairan.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFI*, larutkan metilen klorida P hingga diperoleh *Larutan baku A* dengan kadar 0,5 mg per ml. Encerkan masing-masing sejumlah sejumlah volume *Larutan baku A* dengan metilen klorida P untuk membuat *Larutan baku B* dengan kadar 0,25 mg per ml dan *Larutan baku C* dengan kadar 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam metilen klorida P hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku A*, *Larutan baku B* dan *Larutan baku C* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah *Penjerap*, biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan bandingkan intensitas bercak lain dalam kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama dari kromatogram *Larutan baku* tersebut: tidak ada bercak lain dari kromatogram *Larutan uji*, lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama yang diperoleh dari *Larutan baku A*

(1,0%), dan jumlah intensitas bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 5 ml kloroform P, jika perlu panaskan. Tambahkan 20 ml aseton P dan 5 ml asam asetat glasial; P, titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel berisi larutan jenuh kalium klorida P. Lakukan penetapan blanko

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 47,34 mg $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

KAPSUL KLOFAZIMIN

Clofazimine Capsule

Kapsul Klofazimin mengandung Klofazimin, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembeding *Klofazimin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada suhu ruang.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada penetapan *Kemurnian kromatografi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Klofazimin BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit.

Prosedur Masukkan masing-masing satu kapsul ke dalam tiap bejana disolusi, dan biarkan kapsul tenggelam pada dasar bejana sebelum dayung diputar. Amati kapsul dan rekam waktu yang diperlukan untuk setiap cangkang kapsul pecah.

Toleransi Memenuhi syarat jika seluruh kapsul yang diuji pecah tidak lebih dari 15 menit. Jika satu atau 2 kapsul pecah lebih dari 15 menit tetapi kurang dari 30 menit, ulangi pengujian menggunakan 12 kapsul. Dari total 18 kapsul yang diuji tidak boleh lebih dari 2 kapsul yang pecah lebih dari 15 menit tetapi kurang dari 30 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonia, Penjerap dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Klofazimin*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFi*, larutkan dalam *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml (*Larutan baku A*). Encerkan sejumlah *Larutan Baku A* dengan *metilen klorida P* hingga kadar 0,1 mg per ml (*Larutan baku B*) dan 0,04 mg per ml (*Larutan baku C*).

Larutan uji Timbang saksama isi kapsul setara dengan lebih kurang 500 mg klofazimin, tambahkan 25 ml *metilen klorida P* dan 25 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dan sonikasi selama 30 menit. Ambil lapisan *metilen klorida* dan saring melalui *natrium sulfat anhidrat P*.

Penetapan kadar

Asam klorida metanol 0,1 N Pipet 10 ml *asam klorida P* ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi lebih kurang 500 ml *metanol P*, campur dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan blangko Pipet 5 ml *metilen klorida P* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Asam klorida metanol 0,1 N* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap, dengan *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Asam klorida metanol 0,1 N* sampai tanda.

Larutan uji Keluarkan tidak kurang dari 20 isi kapsul dengan bantuan *metilen klorida P*. Larutkan dalam *metilen klorida P*, saring larutan melalui segumpal kapas dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, dengan *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Asam klorida metanol 0,1 N* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 491 nm. Lakukan penetapan *blangko*. Hitung jumlah dalam mg, klofazimin, C₂₇H₂₂Cl₂N₄, dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

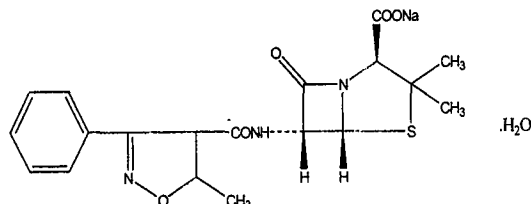
$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Klofazimin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah klofazimin dalam mg, untuk tiap kapsul yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar klofazimin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah dalam etiket dan pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang.

KLOKSASILLIN NATRIUM

Cloxacillin Sodium



Mononatrium (2S,5R,6R)-6-[3-o-klorofenil]-5-metil-4-isoksazol karboksamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo (3,2,0) heptan-2-karboksilat monohidrat [7081-44-9]

C₁₉H₁₇ClN₃NaO₅·H₂O

BM 475,88

Anhidrat [642-78-4]

BM 457,86

Kloksasilin Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 825 µg kloksasilin, C₁₉H₁₈ClN₃O₅S, per mg.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Kloksasilin Natrium BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kloksasilin Natrium BPFi*.

B. Memberikan reaksi *Natrium* yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 5,0%.

Dimetilanilin Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *naftalen P* larutkan dalam *sikloheksan P* sehingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan baku Masukkan 50,0 mg *N,N-dimetilanilin P* ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *asam klorida 1 N*, goyang hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1,0 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5,0 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 1,0 ml *Larutan baku internal*, kocok kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *natrium hidroksida 1 N*, goyang hingga larut, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal*, kocok kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase cair G3 pada partikel penyangga SIA tersilanisasi dan pertahankan pada suhu 120°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 30 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Perbandingan respons puncak dimetilaniilin terhadap naftalen dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Larutkan 5,44 g kalium fosfat monobasa P dalam air hingga 2000 ml, atur pH hingga 5,0±0,1 dengan penambahan kalium hidroksida 8 N.

Fase gerak Buat campuran *Pengencer acetone nitril P* (75:25) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem*, seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kenaikan kadar asetone nitril menurunkan waktu retensi kloksasilin.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloksasilin Natrium BPFi* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 220 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Aduk menggunakan pengaduk magnetik selama 5 menit hingga larut sempurna.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , untuk kloksasilin antara 2,2 dan 5,7; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg kloksasilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$, dalam tiap mg, dengan rumus:

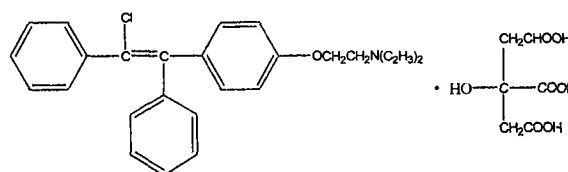
$$200 \left(\frac{CE}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloksasilin Natrium BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; E adalah bobot kloksasilin dalam µg per mg *Kloksasilin BPFi*; W adalah bobot kloksasilin natrium yang digunakan dalam mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu tidak lebih dari 25°.

KLOMIFEN SITRAT

Clomiphene Citrate



2-[p-(2-Kloro-1,2-difenilvinil)fenoksi] trietilamina sitrat (1:1) [50-41-9]

$C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$

BM 598,08

Klomifen Sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% campuran isomer geometrik (E)- dan (Z)- dari $C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 30,0% dan tidak lebih dari 50,0% isomer-Z [(Z)-2-[4-(2-kloro-1,2-difeniletetil)fenoksi]-N,N-dietiletanamina 2-hidroksi-1,2,3-propanatrikarboksilat (1:1).

Pemerian Serbuk; putih sampai kuning pucat; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam kloroform; mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Klomifen Sitrat BPFi*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air <1031> Metode I* pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A* *Klomifen BPFi* [(E,Z)2-[4-(1,2-Difeniletetil)fenoksi]-N,N-dietiletanamina hidro klorida] ($C_{26}H_{29}NOHCl$, BM 407,98); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat *Identifikasi Basa Nitrogen Organik <261>*.

B. Spektrum serapan ultraviolet 20 µg per ml dalam asam klorida 0,1 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klomifen Sitrat BPFi*.

C. Menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 1,0%.

Logam berat<371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Isomer-Z Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase Isomer-Z dari klomifen sitrat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_z}{r_i} \right)$$

r_z adalah respons puncak isomer-Z dalam *Larutan uji*; r_i adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.

Senyawa sejenis *Senyawa sejenis A klomifen* tidak lebih dari 2,0%; tiap cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan uji dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 290 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L26*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A klomifen, isomer-Z dan isomer-E berturut-turut adalah lebih kurang 0,9; 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A klomifen dan isomer-Z tidak kurang dari 1,0 dan resolusi, *R*, antara isomer-Z dan isomer-E tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis untuk isomer-E; faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 untuk isomer-E dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk isomer-E dan isomer-Z.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak tiap cemaran; r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-air-trietilamin P (55:45:0,3)* saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku [Catatan *Gunakan peralatan kaca aktinik rendah.*] Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap 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 100-ml encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring. Pipet 10 ml larutan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFi dan Klomifen Sitrat BPFi* dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan berturut-turut dengan kadar lebih kurang 0,002 dan 0,05 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L26*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A klomifen, isomer-Z dan isomer-E berturut-turut adalah lebih kurang 0,9, 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A klomifen dan isomer-Z tidak kurang dari 1,0 dan resolusi, *R*, antara isomer-Z dan isomer-E tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis untuk isomer-E, faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 untuk isomer-E dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk isomer-E dan isomer-Z.

Prosedur Suntikkan 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 klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_{UE} + r_{UZ}}{r_{SE} + r_{SZ}} \right)$$

C adalah kadar *Klomifen Sitrat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_{UE} dan r_{UZ} berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* untuk isomer-E dan isomer-Z; r_{SE} dan r_{SZ} berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan baku* untuk isomer-E dan isomer-Z.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KLOMIFEN SITRAT
Clomiphene Citrate Tablet

Tablet Klomifen Sitrata mengandung Klomifen Sitrata, C₂₆H₂₈ClNO.C₆H₈O₇, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah tertera pada etiket.

Baku pembanding Klomifen Sitrata BPFI; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> dengan *Metode I* pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI* [(E,Z-2-[4-(1,2-Difeniletetil)fenoksi]-N,N-dietilamina hidroklorida] (C₂₆H₂₉NO HCl BM 407,98); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 30 mg klomifen sitrat ke dalam tabung sentrifuga yang berisi lebih kurang 30 ml larutan metanol P dalam asam klorida 0,1 N (1 dalam 2). Tutup tabung, masukkan dalam tangas air pada suhu lebih kurang 37° selama 15 menit, kocok sesekali. Sentrifus, pisahkan beningan dan masukkan ke dalam corong pisah. Ekstraksi mula-mula dengan 40 ml n-heksan P, kemudian dua kali, tiap kali dengan 25 ml n-heksan P; buang ekstrak. Basakan larutan dengan natrium hidroksida 1 N, ekstraksi endapan basa mula-mula dengan 50 ml n-heksan P; kemudian ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 ml n-heksan P, cuci kumpulan ekstrak dua kali dengan air. Keringkan ekstrak menggunakan natrium sulfat anhidrat P, uapkan n-heksan P, dengan menurunkan tekanan. Larutkan residu dengan lebih kurang 1,0 ml karbon disulfida P. Ukur serapan spektrum inframerah larutan uji dan larutan baku Klomifen Sitrata BPFI, yang dibuat dengan cara yang sama, seperti yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml air.
Alat tipe 1: 100 rpm.
Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₂₆H₂₈ClNO.C₆H₈O₇ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan asam klorida 0,1 N dan serapan larutan baku Klomifen Sitrata BPFI dalam media yang sama pada bilangan gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₂₆H₂₈ClNO.C₆H₈O₇, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Klomifen Sitrata*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klomifen sitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 50 ml *Fase gerak*, aduk menggunakan pengaduk magnetik selama 30 menit. Keluarkan pengaduk magnetik dari dalam labu, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan saring. Pipet 10 ml larutan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring, buang 10 ml filtrat pertama. [*Catatan Larutan stabil selama 24 jam.*]

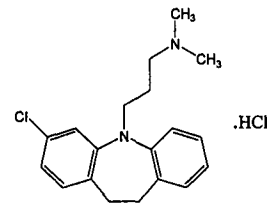
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klomifen sitrat, C₂₆H₂₈ClNO.C₆H₈O₇ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Klomifen Sitrata 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 Simpan dalam wadah tertutup baik dan terlindung dari cahaya.

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 351,3

Klomipramin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₉H₂₃ClN₂.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 µg 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 tertera pada *Kromatografi* <931>

Uji 1

Larutan natrium 1-heptansulfonat, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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±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 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 µl *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 tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Uji 1*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *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 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±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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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, C₁₉H₂₃ClN₂.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.

KAPSUL KLOMIPRAMIN HIDROKLORIDA Clomipramine Hydrochloride Capsule

Kapsul Klomipramin Hidroklorida mengandung Klomipramin Hidroklorida, C₁₉H₂₃ClN₂.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klomipramin Hidroklorida BPFi*; Tidak boleh dikeringkan, bersifat higroskopik. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan isi kapsul setara dengan lebih kurang 125 mg klomipramin hidroklorida ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 25 ml kloroform *P*, aduk selama 5 menit dan saring. Uapkan di atas tangas uap hingga volume lebih kurang 5 ml. Dinginkan dalam tangas es, tambahkan eter *P* dan aduk hingga terbentuk hablur. Saring dan keringkan pada 100° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klomipramin Hidroklorida BPFi*.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,1 *N*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₉H₂₃ClN₂.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Klomipramin hidroklorida BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 252 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₁₉H₂₃ClN₂.HCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomipramin Hidroklorida BPFi*, larutkan dan encerkan dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 30 µg per ml.

Larutan uji Masukkan secara kuantitatif isi satu kapsul ke dalam labu tentukur 100-ml dengan bantuan metanol *P*. Tambahkan lebih kurang 75 ml metanol *P*, kocok secara mekanik selama 1 jam dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan metanol *P* hingga kadar lebih kurang 30 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 252 nm, menggunakan sel 1-cm, dan metanol *P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, klomipramin hidroklorida, C₁₉H₂₃ClN₂.HCl, dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

T adalah jumlah dalam mg klomipramin hidroklorida dalam kapsul seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Klomipramin Hidroklorida BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar klomipramin hidroklorida dalam µg per ml *Larutan uji*; *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>*.

Larutan natrium 1-heptansulfonat, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klomipramin hidroklorida*.

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 160 mg klomipramin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 130 ml metanol *P*, kocok secara mekanik selama 1 jam, encerkan dengan metanol *P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml dan encerkan dengan metanol *P* sampai tanda, kocok dan saring.

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, C₁₉H₂₃ClN₂.HCl dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

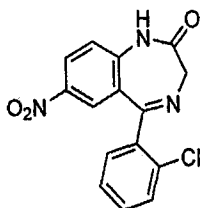
$$500C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

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.

KLONAZEPAM

Clonazepam



5-(o-Klorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on [1622-61-3]

$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$

BM 315,72

Klonazepam mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; kuning muda; bau lemah; melebur pada suhu lebih kurang 239°.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam aseton dan dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembeding *Klonazepam BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *3-Amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril BPFi* dan *2-Amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klonazepam BPFi*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 0,5% *3-amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril*, dan tidak lebih dari 0,5% *2-amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran etil asetat *P*-karbon tetra klorida *P* (1:1).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* sampai tanda.

Larutan pembeding 1 Timbang saksama sejumlah *3-amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril BPFi*, larutkan dalam *aseton P* hingga kadar 125 µg per ml.

Larutan pembeding 2 Timbang saksama sejumlah *2-amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon BPFi*, larutkan dalam *aseton P* hingga kadar 125 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji*, *Larutan pembeding 1* dan *Larutan pembeding 2* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda batas *Fase gerak* dan keringkan di udara. Semprot lempeng dengan *asam sulfat 2 N*, keringkan pada suhu 105° selama 15 - 30 menit. Semprot berturut-turut dengan larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000), larutan *amonium sulfamat P* (1 dalam 200) dan *N-1-naftilendiamin dihidroklorida P* (1 dalam 1000), keringkan lempeng dengan aliran udara dingin setelah masing-masing penyemprotan: bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak pada masing-masing harga R_f yang sesuai dengan *Larutan pembeding 1* dan *Larutan pembeding 2*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam 100 ml *anhidrida asetat P* dengan pengadukan selama lebih kurang 20 menit. Tambahkan 5 tetes larutan *biru nile hidroklorida P* dalam *asam asetat glasial P* (1 dalam 100), titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau kuning. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N* setara dengan 31,57 mg $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

TABLET KLONAZEPAM

Clonazepam Tablet

Tablet *Klonazepam* mengandung *Klonazepam*, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembeding *Klonazepam BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *3-Amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril*

BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *2-Amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg klonazepam ke dalam corong pisah 125 ml. Tambahkan 25 ml air, kocok tiap kali selama 2 menit, dan ekstraksi dua kali tiap kali dengan 40 ml *kloroform P*. Lewatkan ekstraksi *kloroform* melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan kumpulan ekstrak pada suhu ruang dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* sampai kering. Cuci sisa tiga kali, tiap kali dengan 10 ml pelarut *n-heksan P*; spektrum serapan inframerah sisa yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klonazepam BPFI*.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml air yang telah diawadarakan.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P-asetonitril P* (40:30:30), saring dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Gunakan alikuot.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klonazepam BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml. Campur sejumlah volume sama dengan *Media disolusi* yang diukur saksama hingga kadar larutan baku sama dengan kadar yang diperkirakan dalam *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan penyuntikan ulang terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ yang terlarut dengan membandingkan respons puncak *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan sejumlah air panas (lebih kurang 60°) sampai seperlima kapasitas nominal wadah, kocok secara

mekanik selama 30 menit. Tambahkan sejumlah *N,N-dimetilasetamida P* setara dengan dua perlima kapasitas nominal wadah, campur. Panaskan di atas tangas uap selama 5 menit, sonikasi selama 5 menit. Dinginkan sampai suhu ruang, tambahkan sejumlah volume yang diukur saksama larutan *o-diklorobenzen P* dalam *asetonitril P* (1 dalam 25) hingga diperoleh lebih kurang 4 mg *o-diklorobenzen P* per 40 μ g klonazepam. Jika perlu encerkan secara bertingkat dengan *asetonitril P* hingga kadar klonazepam 40 μ g per ml.

Larutan baku Buat dengan cara yang sama dengan *Larutan uji* hingga kadar lebih kurang 40 μ g *Klonazepam BPFI* per ml, dan kadar *o-diklorobenzen P* sama dengan yang digunakan pada *Larutan uji*, dalam pelarut yang sama.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0% 3-Amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril dan tidak lebih dari 1,0% 2-Amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran etil asetat *P-karbon tetraklorida P* (1:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg klonazepam, masukkan ke dalam labu yang sesuai. Tambahkan lebih kurang 20 ml *aseton P*, tutup, kocok selama 1 menit. Saring, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga kering, larutkan residu dalam 0,5 ml *aseton P*.

Larutan pembanding 1 Timbang saksama sejumlah 3-Amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril *BPFI*, larutkan dalam *aseton P* hingga diperoleh larutan 1 dalam 5000.

Larutan pembanding 2 Timbang saksama sejumlah 2-Amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon *BPFI*, larutkan dalam *aseton P* hingga diperoleh larutan 1 dalam 5000.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 25 μ l *Larutan uji*, *Larutan pembanding 1* dan *Larutan pembanding 2* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang 15 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot lempeng dengan *asam sulfat P* (1 dalam 10) dan panaskan pada suhu 105° selama 15 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, semprot dengan larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000), keringkan di bawah aliran udara panas. Semprot lempeng dengan larutan *amonium sulfamat P* (1 dalam 200), dan keringkan di bawah aliran udara panas. Semprot dengan larutan *N-1-naftilendiaminadihidroklorida P* (1 dalam 1000), keringkan di bawah aliran udara panas. Bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak pada masing-masing harga R_f yang sesuai dengan *Larutan pembanding 1* dan *Larutan pembanding 2*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran air-metanol *P*-asetonitril *P* (4:3:3).

Larutan baku internal Pipet 4 ml *o*-diklorobenzen *P* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klonazepam BPF1*, larutkan dalam *asetonitril P*, jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Pipet 4 ml larutan ini dan 4 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Larutan akhir mengandung 40 µg klonazepam per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg klonazepam, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Pipet 20 ml *N,N'*-dimetilasetamida *P*, masukkan ke dalam labu dan sonikasi selama 5 menit. Dinginkan sampai suhu ruang, tambahkan dengan pipet, 4 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring jika perlu.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dengan lima kali penyuntikan ulang, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0% dan faktor resolusi tidak kurang dari 10,0.

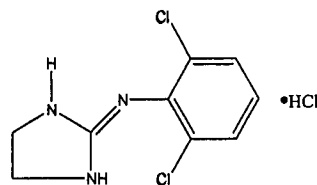
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada waktu retensi lebih kurang 6 menit untuk klonazepam dan 14,5 menit untuk *o*-diklorobenzen. Hitung jumlah dalam mg klonazepam, $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,05C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Klonazepam BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klonazepam terhadap *o*-diklorobenzen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

KLONIDIN HIDROKLORIDA Clonidine Hydrochloride



2-[(2,6-Diklorofenil)imino]imidazolidina
monohidroklorida [4205-91-8]
 $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ BM 266,55

Klonidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Klonidin Hidroklorida BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap 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 *Klonidin Hidroklorida BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam asam klorida 0,01 *N* (1 dalam 3000) pada panjang gelombang serapan 272 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%, lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran toluen *P*-dioksan *P*-etanol anhidrat *P*-amonium hidroksida *P* (10:8:2:1).

Larutan uji Larutkan 200 mg zat dalam *metanol P* dan encerkan hingga 2,0 ml.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPF1* dalam *metanol P* hingga kadar larutan 100 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* secara bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm.

Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, dan lakukan pengeringan pada suhu 100° selama 1 jam. Masukkan lempeng ke dalam bejana berisi larutan encer *natrium hipoklorit P* yang mengandung klorin 0,5%, dan biarkan merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng, keringkan dalam lemari asam dengan aliran udara selama 1 jam dan semprot dengan *kanji kalium iodida LP*: Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Besar dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji*, tidak lebih intensif dari *Enceran larutan baku* (0,1%) dan jumlah intensitas seluruh bercak tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam lebih kurang 80 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 15 ml *raksa(II) asetat LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda kaca dan elektroda kalomel yang mengandung *litium perklorat 0,1 N* dalam *asam asetat glasial P* seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 26,66 mg $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° - 30°.

INJEKSI KLONIDIN HIDROKLORIDA Clonidine Hydrochloride Injection

Injeksi Klonidin adalah larutan steril Klonidin Hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Klonidin Hidroklorida, $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Larutan disterilkan dengan pemanasan dalam otoklaf.

Pemerian Larutan tidak berwarna.

Baku pembanding *Klonidin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi.

A. Encerkan sejumlah volume yang setara dengan 0,3 mg klonidin hidroklorida dengan *asam klorida 0,01 N* hingga 5 ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini pada rentang panjang gelombang 245 - 350 nm menunjukkan maksimum pada 272 nm dan infleksi pada 265 nm.

B. Pada sejumlah volume yang setara dengan 0,15 mg klonidin hidroklorida, tambahkan 1 ml larutan *amonium reineckat P* 10%, biarkan selama 5 menit: terbentuk endapan berwarna merah muda.

pH<1071> Antara 4,0 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Klonidin Hidroklorida*.

Larutan uji Tambahkan 10 ml *metanol P* kedalam sejumlah volume yang setara dengan lebih kurang 0,75 mg klonidin hidroklorida, uapkan hingga kering dan larutkan sisa dalam 0,5 ml *metanol P*.

Enceran larutan uji Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga 100 bagian volume.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Selanjutnya lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Klonidin Hidroklorida*: bercak lain selain bercak utama pada kromatogram yang diperoleh pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak kromatogram *Enceran larutan uji*.

Penetapan kadar

Larutan uji Pada sejumlah volume yang setara dengan lebih kurang 0,15 mg klonidin hidroklorida, tambahkan 25 ml *dapar fosfat sitrat pH 7,6*. Tambahkan 5 ml air, dan 1 ml larutan yang mengandung *biru bromotimol P* 0,15% dan *natrium karbonat anhidrat P* 0,15%. Tambahkan 30 ml *kloroform P*, kocok selama 1 menit dan sentrifus. Pada 15 ml lapisan kloroform tambahkan 10 ml *asam borat LP*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 0,003% pada 5,0 ml larutan ini tambahkan 20 ml *dapar fosfat sitrat pH 7,6* dan lanjutkan seperti yang tertera pada *Larutan uji*, mulai dengan "Tambahkan 5 ml air".

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 420 nm, menggunakan 10 ml *asam borat LP* yang diencerkan dengan *kloroform P* hingga 25 ml sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$, dengan rumus:

$$C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Klonidin 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 baik.

TABLET KLONIDIN HIDROKLORIDA Clonidine Hydrochloride Tablet

Tablet Klonidin Hidroklorida mengandung, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Klonidin Hidroklorida, $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klonidin Hidroklorida BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Waktu retensi klonidin hidroklorida *Larutan uji* sesuai dengan klonidin hidroklorida *Larutan baku* pada *Penetapan kadar*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran metanol P-amonium hidroksida P (200:3).

Larutan baku Buat larutan *Klonidin Hidroklorida BPF1* dalam metanol P yang mengandung 10 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg klonidin hidroklorida ke dalam corong pisah yang berisi 30 ml air dan 5 ml natrium hidroksida 1 N. Goyang perlahan hingga larut dan ekstraksi dengan 20 ml kloroform P. Biarkan lapisan memisah dan saring ekstrak kloroform. Uapkan filtrat hingga kering dan larutkan residu dalam 0,1 ml metanol P.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Amati lempeng dibawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,01 N

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ terlarut, menggunakan prosedur seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* jika perlu lakukan modifikasi. Gunakan asam klorida 0,01 N sebagai pengganti *Fase gerak* untuk membuat *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku klonidin hidroklorida*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 1,1 g natrium 1-oktanasulfonat P dalam 500 ml air, tambahkan 500 ml metanol P dan 1 ml asam fosfat P, campur. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N. Saring melalui penyaring membran dengan porositas $0,45 \mu$ m atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan klonidin hidroklorida Timbang saksama sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 100 μ g per ml.

Larutan baku persediaan 2,6-dikloroanilin Masukkan lebih kurang 12 mg 2,6-dikloroanilin ke dalam labu tentukur 100-ml dan tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Encerkan larutan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 12 μ g per ml.

Larutan baku Masukkan 2,0 ml *Larutan baku persediaan klonidin hidroklorida* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung klonidin hidroklorida lebih kurang 1 μ g per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk yang setara dengan lebih kurang 0,1 mg klonidin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 60 ml *Fase gerak*, kocok secara mekanik selama 15 - 30 menit dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan hingga jernih.

Larutan kesesuaian sistem Pindahkan 2,0 ml *Larutan baku persediaan klonidin hidroklorida* dan 20,0 ml *Larutan baku persediaan 2,6-dikloroanilin* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 yang telah dideaktivasi untuk senyawa basa. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk puncak klonidin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak klonidin tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis dan faktor ikutan untuk puncak klonidin tidak lebih dari 1,5. Waktu retensi relatif klonidin dan 2,6-dikloroanilin berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0.

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 jumlah dalam mg klonidin hidroklorida, $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ dalam zat uji dengan rumus:

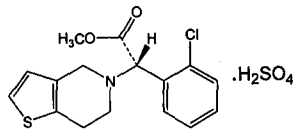
$$0,1C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klonidin Hidroklorida 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 Simpan dalam wadah tertutup baik.

KLOPIDOGREL BISULFAT

Clopidogrel Bisulfate



Metil(+)-(S)-α-(o-klorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-asetat, sulfat (1:1) [120202-66-6]
 $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ BM 419,90

Klopidogrel Bisulfat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$, 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 kalium 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 diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti 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 |
| Enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogrel | 0,3 |
| Senyawa sejenis C klopidogrel | 1,0 |
| Cemaran lain | 0,1 |
| Total cemaran | 1,5 |

[Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidogrel, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, *Fase gerak* dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFi*, *Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPFi*, *Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFi* dan *Senyawa Sejenis C Klopidogrel 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 *Klopidogrel Bisulfat BPFi*, *Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPFi*, *Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFi* dan *Senyawa Sejenis C Klopidogrel 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L57. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A klopidogrel, dua enansiomer senyawa sejenis B klopidogrel, senyawa sejenis C klopidogrel dan klopidogrel berturut-turut adalah lebih kurang 0,5; 0,8; 1,2; 2,0; 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 klopidogrel dan senyawa sejenis C klopidogrel 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 klopidogrel yang sesuai dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klopidogrel bisulfat dalam mg per ml *Larutan uji*; 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 enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogrel 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 klopidogrel dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klopidogrel bisulfat dalam mg per ml *Larutan uji*; 0,5 adalah koreksi untuk kandungan enansiomer pertama dalam senyawa sejenis B klopidogrel; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogrel dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain selain senyawa sejenis A klopidogrel, senyawa sejenis B klopidogrel dan senyawa sejenis C klopidogrel dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klopidogrel Bisulfat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klopidogrel bisulfat dalam mg per ml *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak cemaran lain dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak klopidogrel dalam *Larutan baku*. Abaikan puncak yang teramati dalam blangko.

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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPF1*, 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 *Klopidogrel Bisulfat BPF1* dan *Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPF1*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L57. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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, $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$, 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 terkontrol.

TABLET KLOPIDOGREL Clopidogrel Tablet

Tablet Klopidogrel mengandung Klopidogrel Bisulfat, setara dengan Klopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

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 ultraviolet Larutan uji pada panjang gelombang 250 - 300 nm menunjukkan maksimum pada 270 nm sesuai dengan Klopido­grel Bisulfat BPF­I dalam Larutan baku yang diperoleh pada penetapan Keseragaman sediaan.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti 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 BPF­I, larutkan dalam 20,0 ml metanol P dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Media disolusi, hingga kadar sesuai dengan alikuot.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₆H₁₆ClNO₂S, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot 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 BPF­I 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.

Tabel

| Cemaran | Batas (%) |
|--|-----------|
| Senyawa sejenis A klopido­grel | 1,2 |
| Senyawa sejenis C klopido­grel | 1,5 |
| Cemaran lain (tidak termasuk senyawa sejenis B) | 0,2 |
| Total cemaran (tidak termasuk senyawa sejenis B) | 2,5 |

[Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopido­grel, 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 tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar fosfat dan Fase gerak Buat seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Klopido­grel bisulfat.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Klopido­grel Bisulfat BPF­I dan Senyawa Sejenis B Klopido­grel BPF­I, 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 BPF­I, Senyawa Sejenis A Klopido­grel BPF­I dan Senyawa Sejenis C Klopido­grel BPF­I, 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L57. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 persentase 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 cemaran 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 cemaran 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 ekuivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket BPFI untuk menghitung kadar dengan tepat.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Klopidogrel bisulfat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI* 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.

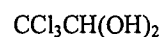
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{321,82}{419,90} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

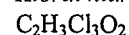
321,82 adalah bobot molekul klopidogrel; 419,90 adalah bobot molekul klopidogrel bisulfat; C adalah kadar *Klopidogrel Bisulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan pada suhu ruang terkendali.

KLORAL HIDRAT Chloral Hydrate



Kloral hidrat [302-17-0]



BM 165,40

Kloral Hidrat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 102,5% $C_2H_3Cl_3O_2$.

Pemerian Hablur tidak berwarna, transparan atau putih; bau aromatis tajam dan sedikit asam; rasa membakar dan agak pahit. Melebur pada lebih kurang 55° dan perlahan-lahan menguap bila kena udara.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam minyak zaitun; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi Masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml sejumlah larutan dalam air setara dengan lebih kurang 1 mg kloral hidrat. Tambahkan air hingga lebih kurang 10 ml, dan 10 ml larutan *1-etilkuinaldinium iodida P* (15 dalam 1000) yang sudah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Tambahkan 60 ml *isopropil alkohol P*, 5 ml larutan *monoetanolamin 0,1 M* dan 15 ml air. Campur dan panaskan di dalam tangas air pada 60° selama 15 menit: terjadi warna biru.

Keasaman <1071> Larutan 5% dalam *etanol P* tidak segera mengubah kertas *lakmus biru P* basah menjadi merah.

Klorida Tidak lebih dari 70 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: ke dalam larutan 10% b/v dalam *etanol P* tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP*: kekeruhan

yang terbentuk tidak lebih kuat dari larutan pembanding yang mengandung 0,10 ml asam klorida 0,020 N.

Zat mudah terarangkan <411> Kocok dengan interval waktu 5 menit selama 1 jam, 500 mg zat dengan 5 ml asam sulfat P dalam gelas ukur bersumbat kaca yang telah dibilas dengan asam sulfat P. Pindahkan ke dalam tabung pembanding warna; warna campuran tidak lebih tua dari Larutan padanan P.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> 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.

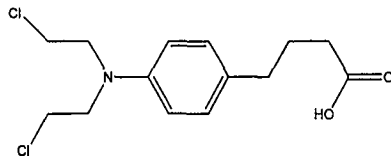
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 4 g zat, larutkan dalam 10 ml air. Tambahkan 30,0 ml natrium hidroksida 1 N LV dan diamkan selama 2 menit. Titrasi kelebihan alkali dengan asam sulfat 1 N LV menggunakan indikator fenolftalein LP. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 165,4 mg $C_2H_3Cl_3O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah bertutup rapat.

KLORAMBUSIL Chlorambucil



Asam 4-[p-[bis(2-kloroetil)amino]fenil]butirat
[305-03-3]
 $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ BM 304,21

Klorambusil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$, dihitung terhadap zat anhidrat. [Peringatan Penanganan harus hati-hati, hindari menghirup partikel klorambusil dan kontak pada kulit.]

Baku pembanding Klorambusil BPF1; Lakukan pengeringan di atas silika gel selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Pemerian Serbuk agak berbentuk granul; hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam aseton; larut dalam alkali encer.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang dilarutkan dalam karbon disulfida P (1 dalam 125) dalam sel 1-mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Klorambusil BPF1.

B. Larutkan 50 mg zat dalam 5 ml aseton P, encerkan dengan air hingga 10 ml. Tambahkan satu tetes asam sulfat 2 N, dan 4 tetes perak nitrat LP: tidak segera terbentuk kekeruhan (tidak ada ion klorida). Hangatkan larutan di atas tangas uap: terbentuk kekeruhan (ada klorin terionisasi).

Suhu lebur <1021> Antara 65° dan 69°.

Air <1031>Metode I Tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama 200 mg zat, larutkan dalam 10 ml aseton P, tambahkan 10 ml air dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N LV, menggunakan fenolftalein LP sebagai indikator.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 30,42 mg $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET KLORAMBUSIL Chlorambucil Tablet

Tablet Klorambusil mengandung Klorambusil, $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Klorambusil BPF1; Lakukan pengeringan di atas silika gel selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Propil Paraben BPF1; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 16 mg klorambusil dengan 20 ml karbon disulfida P. Saring dan uapkan sampai kering, larutkan residu dalam 2 ml karbon disulfida P. Larutan yang diperoleh memenuhi Identifikasi A dalam Klorambusil.

Waktu hancur <1251> Memenuhi syarat. Letakkan 1 tablet ke dalam setiap tabung pada 6 tabung dari keranjang dan jika tablet mempunyai penyalut luar yang dapat larut, celupkan keranjang ke dalam air pada suhu ruang selama 5 menit. Jalankan alat, gunakan cairan lambung buatan LP dengan suhu $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ sebagai media. Setelah alat dijalankan selama 30 menit, angkat keranjang dari media dan amati semua tablet. Jika tablet tidak hancur sempurna, ganti media dengan cairan usus buatan LP, pertahankan suhu media pada $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ dan teruskan pengujian hingga jangka waktu keseluruhan termasuk pencelupan dalam air dan cairan lambung buatan LP

selama 45 menit. Angkat keranjang dari media dan amati tablet; semua tablet harus hancur sempurna. Bila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya. Tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran 500 ml *etanol P* dan 1,0 ml *asam asetat glasial P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar etanol dapat bervariasi untuk mendapatkan kesesuaian sistem yang dipersyaratkan dan memberikan waktu eluasi yang sesuai untuk klorambusil. Awaudarkan larutan pada tekanan lebih kurang 250 mmHg selama 2 menit.

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 20 mg *Propil Paraben BPF1* ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorambusil BPF1*, larutkan dalam *etanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *etanol P*, sambil digoyang perlahan tambahkan 5,0 ml *asam klorida 0,1 N* dan 2,0 ml *Larutan baku internal*. Encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg klorambusil, masukkan kedalam labu tentukur 100-ml yang berisi 50 ml *etanol P*, sambil digoyang perlahan tambahkan 5,0 ml *asam klorida 0,1 N* dan 2,0 ml *Larutan baku internal*. Sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Saring melalui penyaring kaca pasir dengan porositas sedang dan pertahankan penurunan tekanan selama waktu minimum yang diperlukan untuk menghindari kehilangan pelarut karena penguapan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 25 cm x 2 mm atau 30 cm, berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 - 10 µm, laju alir diatur sampai mampu memberikan resolusi yang dipersyaratkan seperti tertera pada *Uji kesesuaian sistem* dan waktu eluasi yang sesuai.

Uji kesesuaian sistem Lakukan kromatografi terhadap 6 - 10 kali penyuntikan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal, tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

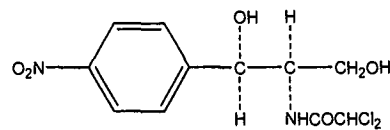
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (10 - 12 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klorambusil, C₁₄H₁₉Cl₂NO₂, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,1C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorambusil BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klorambusil terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Tablet salut dalam wadah tertutup baik; tablet tidak bersalut dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

KLORAMFENIKOL Chloramphenicol



D-treo-(-)-2,2-Dikloro-N-[\beta-hidroksi-\alpha-(hidroksimetil)-p-nitrofenetil]asetamida [56-75-7]

C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅

BM 323,13

Kloramfenikol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅

Pemerian Hablur halus berbentuk jarum atau lempeng memanjang; putih hingga putih kelabu atau putih kekuningan; Larutan praktis netral terhadap *lakmus P*; stabil dalam larutan netral atau larutan agak asam.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam propilen glikol, dalam aseton dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPF1*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kloramfenikol BPF1*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 153°.

Rotasi jenis <1081> Antara +17,0° dan +20,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,25 g dalam 25 ml etanol mutlak P.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air 25 mg per ml.

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera kloramfenikol untuk pembuatan injeksi, tidak lebih dari 0,2 Unit Endotoksin FI per mg kloramfenikol.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Jika pada etiket dinyatakan bahwa kloramfenikol steril, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang di uji menggunakan 1 g zat.

Kemurnian kromatografi

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah kloramfenikol, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 10 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 10 mg per ml (*Larutan A*).

Enceran Larutan baku Buat pengenceran *Larutan baku* dari *Larutan A* dalam *metanol P* secara kuantitatif hingga kadar 100 µg per ml (*Larutan B*) dan 50 µg per ml (*Larutan C*).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji*, *Larutan A*, *Larutan B* dan *Larutan C* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng dalam bejana kromatografi yang berisi campuran fase gerak *kloroform P-metanol P-asam asetat glasial P (79:14:7)* hingga merambat tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng biarkan fase gerak menguap, amati di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm: Bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* kecuali bercak utama, tidak lebih besar ukurannya atau tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan B* (1%) dan jumlah intensitas seluruh bercak sekunder *Larutan uji* dibanding jumlah intensitas bercak utama *Larutan B* dan *Larutan C*: tidak lebih dari 2%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*,

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P-asam asetat glasial P (55:45:0,1)*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPF1*, larutkan dalam *Fase gerak* bila perlu encerkan bertahap hingga kadar lebih kurang 80 µg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur [Catatan Gunakan tinggi puncak jika dinyatakan respons puncak.] Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, kloramfenikol, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2,5C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan oleh *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan ditempat sejuk dan kering.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

KAPSUL Kloramfenikol **Chloramphenicol Capsule**

Kapsul Kloramfenikol mengandung Kloramfenikol, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering dan dingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak utama *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N.
Alat tipe1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, yang jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kloramfenikol BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Kloramfenikol BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 10 ml air dan panaskan di atas tangas uap hingga larut sempurna. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih halus, dan gunakan filtrat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah kapsul setara dengan lebih kurang 2500 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 100 ml air dan panaskan di atas tangas uap hingga cangkang terlarut. Tambahkan 300 ml air dan panaskan di atas tangas uap selama 20 menit sambil sesekali dicampur. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih halus, dan gunakan filtrat.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg, kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$20 \left(\frac{C}{N} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

N adalah jumlah kapsul yang digunakan; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KRIM Kloramfenikol Chloramphenicol Cream

Krim Kloramfenikol mengandung Kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Kloramfenikol BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering dan dingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Kloramfenikol BPFi* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih kecil, Buang 5 ml filtrat pertama, gunakan filtrat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 40 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 80 ml *metanol P* dan sonikasi selama lebih kurang 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. 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, Buang 5 ml filtrat pertama, gunakan filtrat.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg, kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$0,5C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFi* dalam μ g per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup rapat.

LARUTAN ORAL Kloramfenikol Chloramphenicol Oral Solution

Larutan Oral Kloramfenikol adalah larutan Kloramfenikol dalam pelarut yang sesuai, mengandung satu atau lebih dapar yang sesuai dan bahan pengawet. Potensi $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Kloramfenikol BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering dan dingin.

Identifikasi Sejumlah volume setara dengan lebih kurang 250 mg kloramfenikol memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Kapsul Kloramfenikol*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi <131>*, menggunakan sejumlah larutan yang diukur saksama. Encerkan bertahap dengan air hingga diperoleh *Larutan uji* dengan potensi yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SALEP MATA KLORAMFENIKOL Chloramphenicol Ophthalmic Ointment

Salep Mata Kloramfenikol mengandung Kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPHI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Kloramfenikol BPHI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep mata setara dengan lebih kurang 25 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, tambahkan lebih kurang 20 ml *sikloheksan P* dan sonikasi selama lebih kurang 2 menit. Tambahkan 60 ml *metanol P*. Saring campuran ke dalam labu tentukur 100-ml. Cuci penyaring dengan *metanol P*, kumpulkan cucian ke dalam labu tentukur yang sama. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 50 ml larutan ke dalam labu alas bulat dan lakukan pengeringan sampai kering dalam hampa udara di atas tangas air pada 35°. Larutkan residu dalam 50,0 ml *metanol P*. Pipet 10 ml larutan ke dalam

labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring menggunakan penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih halus, gunakan filtrat.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam salep mata yang digunakan dengan rumus:

$$0,25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPHI* dalam μ g per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat untuk salep mata.

TETES MATA KLORAMFENIKOL Chloramphenicol Ophthalmic Solution

Tetes Mata Kloramfenikol adalah larutan steril Kloramfenikol. Mengandung Kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPHI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji* menggunakan *Penyaringan membran*.

pH <1071> Antara 7,0 dan 7,5; kecuali tetes mata tanpa larutan dapar atau digunakan untuk hewan. Antara 3,0 dan 6,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Sistem kromatografi dan *Fase gerak* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPHI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertingkat hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 100 μ g per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih halus dan gunakan filtrat.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sediaan uji setara dengan lebih kurang 50 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam

labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, dalam tiap ml larutan tetes mata yang digunakan dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume larutan tetes mata yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan disimpan di lemari pendingin sampai diserahkan. Wadah atau karton disegel untuk menjamin sterilitas pada pemakaian pertama.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan "Gunakan larutan dalam waktu 21 hari setelah dibuka".

TETES TELINGA KLORAMFENIKOL Chloramphenicol Otic Solution

Tetes Telinga Kloramfenikol adalah larutan steril Kloramfenikol dalam pelarut yang sesuai, mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0%, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk dan kering.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan menggunakan *penyaringan membran* seperti tertera pada uji *Sterilitas*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan sejumlah larutan tetes telinga yang diencerkan dengan air volume sama.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFi* larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes telinga setara dengan lebih kurang 50 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring menggunakan penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, gunakan filtrat.

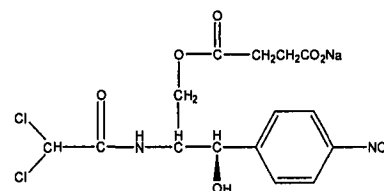
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, dalam tiap ml larutan tetes telinga dengan rumus:

$$0,5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume larutan tetes telinga yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLORAMFENIKOL NATRIUM SUKSINAT Chloramphenicol Sodium Succinate



D-treo-(*-*)-2,2-Dikloro-*N*-[*β*-hidroksi-*α*-(hidroksimetil)-*p*-nitrofenetil]asetamida *α*-(natrium suksinat) [982-57-0]
C₁₅H₁₅Cl₂N₂NaO₈ BM 445,18

Kloramfenikol Natrium Suksinat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 650 µg dan tidak lebih dari 765 µg Kloramfenikol, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅ per mg.

Pemerian Serbuk; kuning terang.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering dan sejuk. *Endotoksin BPFi*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet Larutan uji menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang lebih kurang 276 nm seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 6,4 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 250 mg kloramfenikol per ml.

Rotasi jenis <1081> Antara +5,0° dan +8,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 5%.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 5,0%.

Kloramfenikol bebas Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran amonium fosfat monobasa 0,05 M, saring dan awaudarakan (yang telah diatur pH hingga 2,5±0,1 dengan penambahan asam fosfat P 10%) dan metanol P (60:40). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6 µg per ml. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 33 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 15 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak utama, kloramfenikol 1-suksinat dan kloramfenikol 3-suksinat tidak kurang dari 1750 lempeng tidak kurang dari 2,0; resolusi, R, antara dua puncak tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak kloramfenikol bebas. Hitung persentase, kloramfenikol bebas, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅ dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C}{WQ} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah jumlah dalam mg zat yang

digunakan untuk membuat *Larutan uji*; Q adalah jumlah dalam µg kloramfenikol dalam 1 mg zat seperti yang diperoleh dari *Penetapan kadar*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera kloramfenikol natrium suksinat adalah steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas <71>* dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Kloramfenikol natrium suksinat untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera kloramfenikol natrium suksinat harus diproses lebih lanjut dalam pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri <201>* seperti tertera pada *Kloramfenikol natrium suksinat untuk Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 20 µg kloramfenikol per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 278 nm dalam sel 1 cm. Gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam µg kloramfenikol, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, per mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi kloramfenikol dalam µg per mg *Kloramfenikol suksinat BPFi*; W adalah bobot dalam µg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan steril, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan steril.

KLORAMFENIKOL NATRIUM SUKSINAT UNTUK INJEKSI

Chloramphenicol Sodium Succinate for Injection

Kloramfenikol Natrium Suksinat untuk Injeksi mengandung Kloramfenikol Natrium Suksinat yang setara dengan Kloramfenikol, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Endotoksin*

BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada uji *Sterilitas*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,2 unit Endotoksin FI per mg kloramfenikol.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Kloramfenikol bebas Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kloramfenikol bebas dalam Kloramfenikol natrium suksinat*.

Larutan uji Larutkan isi satu wadah dalam *Fase gerak* hingga kadar setara dengan lebih kurang 10 mg kloramfenikol per ml. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar setara dengan lebih kurang 0,5 mg per ml kloramfenikol. Saring sebagian larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, 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 kloramfenikol bebas. Hitung persentase kloramfenikol bebas, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* setara dengan kloramfenikol seperti tertera pada etiket dan pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Identifikasi, Rotasi jenis, pH* dan *Air* pada *Kloramfenikol natrium suksinat*.

Penetapan kadar

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Kloramfenikol natrium suksinat*.

Larutan uji Konstitusikan isi satu wadah kloramfenikol natrium suksinat untuk injeksi seperti tertera pada etiket. Encerkan secara kuantitatif isi larutan terkonstitusi dengan air hingga kadar kloramfenikol lebih kurang 20 µg per ml.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam suksinat*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, per ml larutan terkonstitusi dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{CP}{1000} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

L adalah jumlah dalam mg kloramfenikol per ml larutan terkonstitusi; *D* adalah kadar kloramfenikol dalam µg per ml *Larutan uji* seperti tertera pada etiket dan pengenceran; *C* adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi kloramfenikol dalam µg per mg *Kloramfenikol BPFI*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam wadah padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*.

KLORAMFENIKOL PALMITAT
Chloramphenicol Palmitate



D-treo-(-)-2,2-Dikloro-N-[β-hidroksi-α-(hidroksimetil)- p-nitrofenetil]asetamida α-palmitat [530-43-8]
C₂₇H₄₂Cl₂N₂O₆ BM 561,54

Kloramfenikol Palmitat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 555 µg dan tidak lebih dari 595 µg Kloramfenikol, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, per mg.

Pemerian Serbuk hablur halus seperti lemak; putih; bau lemah; hampir tidak berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton dan dalam kloroform; larut dalam eter; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam heksan.

Baku pembanding *Kloramfenikol Palmitat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi Waktu retensi puncak kloramfenikol palmitat pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 87° dan 95°.

Rotasi jenis <1081> Antara +21° dan +25°; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg zat yang tidak dikeringkan per ml dalam *etanol mutlak P*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dengan pemanasan pada suhu 35° dalam 5 ml campuran *etanol P* 80% dan *eter P* volume sama yang sebelumnya telah dinetralkan menggunakan indikator *fenolftalein LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*, menggunakan indikator *fenolftalein LP* dengan pengocokan hati-hati sampai terjadi warna merah muda yang stabil selama tidak kurang dari 30 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,4 ml *natrium hidroksida 0,10 N*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg hingga bobot tetap.

Kloramfenikol bebas Tidak lebih dari 0,045%; Larutkan 1,0 g zat dalam 80 ml *xilen P* dengan sedikit penghangatan. Dinginkan dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml air. Kumpulkan ekstrak air dan buang *xilen*. Encerkan kumpulan ekstrak air dengan air hingga 50 ml, ekstraksi dengan 10 ml *toluen P*, biarkan memisah dan buang lapisan *toluen*. Sentrifus lapisan air dan ukur serapan bening pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm menggunakan blangko yang diperlakukan sama. Serapan tidak lebih dari 0,268.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (172:27:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 65 mg *Kloramfenikol Palmitat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 40 ml *metanol P* dan 1 ml *asam asetat glasial P* dan sonikasi selama beberapa menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 65 mg zat, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 2400 lempeng teoritis 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 µg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, per mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{W_s}{W_u}\right)(P_s)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

W_s dan W_u berturut-turut adalah jumlah dalam mg *Kloramfenikol Palmitat BPF1* dan zat yang digunakan; P_s adalah kesetaraan kloramfenikol terhadap *Kloramfenikol Palmitat BPF1* dalam µg per mg; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL KLORAMFENIKOL PALMITAT

Chloramphenicol Palmitate Oral Suspension

Suspensi Oral Kloramfenikol Palmitat mengandung Kloramfenikol Palmitat setara dengan Kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih dapar, pewarna, perasa, pengawet dan zat pensuspensi yang sesuai.

Baku pembanding *Kloramfenikol Palmitat BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk. *Kloramfenikol Palmitat Polimorf A BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk. *Kloramfenikol Palmitat Nonpolimorf A BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi Waktu retensi puncak kloramfenikol palmitat pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk suspensi dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Polimorf A Tidak lebih dari 10%.

Larutan baku Buat campuran segar, bebas gelembung udara; dari campuran kering yang terdiri dari 1 bagian bobot *Kloramfenikol Palmitat Polimorf A BPF1* dan 9 bagian bobot *Kloramfenikol Palmitat Nonpolimorf A BPF1*. Dispersikan 1 bagian campuran dalam 3 bagian *minyak mineral P* dan letakkan di antara dua lempeng *natrium klorida P*, jaga jangan sampai terbentuk gelembung udara.

Larutan uji Masukkan 20 ml suspensi oral yang terlebih dulu dikocok ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan 20 ml air, sentrifus dan buang beningan. Tambahkan 20 ml air pada residu dalam tabung sentrifuga, campur, sentrifus dan buang beningan. Ulangi pencucian dua kali tiap kali dengan 20 ml air. Keringkan residu dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama

tidak kurang dari 14 jam. Dispersikan 1 bagian residu kering dalam 3 bagian *minyak mineral P* dan letakkan di antara dua lempeng *natrium klorida P*, jaga jangan terbentuk gelembung udara.

Prosedur Buat spektrum serapan inframerah dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lebih kurang 11 µm hingga 13 µm, dengan menggunakan sel kosong untuk mengatur transmitan 100%. Atur ketebalan sel dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* sehingga transmitan 20% - 30% diperoleh pada 12,3 µm. Pada masing-masing spektrum gambar garis dasar lurus antara serapan minimum pada panjang gelombang lebih kurang 11,3 µm dan 12,65 µm. Gambar garis lurus, tegak lurus terhadap skala panjang gelombang, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 11,65 µm dan 11,86 µm yang memotong baik garis dasar maupun spektrum. Tetapkan perbandingan serapan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_{11,65a} - A_{11,65b}}{A_{11,86a} - A_{11,86b}} \right)$$

Angka di dalam kurung menunjukkan selisih serapan pada panjang gelombang yang ditunjukkan oleh subskrip untuk spektrum (a) dan pada titik potong dari garis tegak lurus dengan garis dasar (b). Perbandingan serapan *Larutan uji* lebih besar dari pada perbandingan serapan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol Palmitat*.

Larutan uji Kocok hati-hati suspensi oral kloramfenikol palmitat, hindarkan terjadi gelembung udara. Ukur saksama sejumlah volume suspensi setara dengan lebih kurang 160 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, berisi lebih kurang 20 ml *metanol P*, tambahkan 4 ml *asam asetat glasial P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring lebih kurang 20 ml larutan melalui kertas penyaring berserat kaca. Pipet 10 ml filtrat ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol Palmitat*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, per ml suspensi oral dengan rumus:

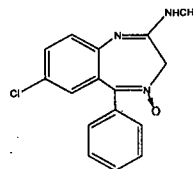
$$0,004 \left(\frac{W_s}{V} \right) (P_s) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

V adalah volume suspensi oral yang digunakan dalam ml; *W_s*, *P_s*, *r_u* dan *r_s* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol Palmitat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KLORDIAZEPOKSIDA

Chlordiazepoxide



7-Kloro-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-oksida [58-25-3]
C₁₆H₁₄ClN₃O

BM 299,75

Klordiazepoksida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₆H₁₄ClN₃O, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur kuning; praktis tidak berbau. Peka terhadap sinar matahari. Melebur pada suhu lebih kurang 240°.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Klordiazepoksida BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam. 7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on 4-oksida *BPF1*; wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya; lakukan pengeringan di atas silika gel selama 4 jam sebelum digunakan. 2-Amino-5-klorobenzofenon *BPF1*; wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya; lakukan pengeringan di atas silika gel selama 4 jam sebelum digunakan.

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 *Klordiazepoksida BPF1*;

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Pada lebih kurang 20 mg zat tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 10 ml air, panaskan hingga mendidih agar terjadi hidrolisis. Dinginkan, tambahkan 2 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000), kocok, tambahkan 1 ml larutan *amonium sulfamat P* (1 dalam 200), kocok selama 2 menit, tambahkan 1,0 ml larutan *N-(1-naftil)etilendiamina dihidroklorida P* (1 dalam 1000); terjadi warna ungu kemerahan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode IV Memenuhi persyaratan.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 0,1% 7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on 4-oksida dan tidak lebih dari 0,01% 2-amino-5-klorobenzofenon. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Fase gerak Gunakan *Etil asetat P* tidak dijenuhkan.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan uji Masukkan 50,0 mg zat ke dalam labu Erlenmeyer 10 ml, tambahkan 2,5 ml *aseton P*, dan kocok. Biarkan partikel mengendap, beningan digunakan untuk penetapan.

Larutan baku 1 Larutkan 7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on 4-oksida BPF1 dalam *aseton* hingga kadar 100 µg per ml.

Larutan baku 2 Larutkan 2-Amino-5-Gabapentin BPF1 dalam *aseton P* hingga kadar 10 µg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 50 µl *Larutan uji*, 10 µl *Larutan baku 1* dan 10 µl *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, dan semprot sedikit dengan *asam sulfat 2 N*. Keringkan pada suhu 105° selama 15 menit, kemudian semprot kembali berturut-turut dengan larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000). Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih besar dalam ukuran dan intensitas dari bercak dengan harga R_f yang sesuai yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar [Selama melakukan penetapan, gunakan kaca aktinik rendah.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti yang tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksida BPF1* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dengan *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Pipet 10 ml larutan ini 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, kolom 30 cm x 3,9 mm yang berisi *LI*. Laju alir 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3600 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 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, dalam *Klordiazepoksida* yang digunakan dengan rumus:

$$0,5C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kloridiazepoksida BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Klordiazepoksida* yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, tidak tembus cahaya.

TABLET KLORDIAZEPOKSIDA

Chlordiazepoxide Tablet

Tablet *Klordiazepoksida* mengandung *Klordiazepoksida*, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klordiazepoksida BPF1*; lakukan pengeringan pada 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *2-Amino-5-Klorobenzofenon BPF1*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPF1*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 20 mg *Klordiazepoksida* menunjukkan reaksi *Identifikasi C* seperti yang tertera pada *Klordiazepoksida*.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan LP tanpa pepsin.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{14}ClN_3O$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Klordiazepoksida BPF1* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 309 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (*Q*) $C_{16}H_{14}ClN_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 4,0% senyawa sejenis A klordiazepoksida; tidak lebih dari 0,1% untuk 2-amino-5-klorbenzofenon. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang telah dihaluskan setara dengan lebih kurang 25 mg klordiazepoksida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 10 ml, lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Klordiazepoksida*, mulai dari "tambahkan 2,5 ml *aseton P*". Gunakan 20 μ l larutan *aseton* yang mengandung 1 mg per ml *Senyawa sejenis A Klordiazepoksida BPF1*, sebagai pengganti 10 μ l larutan *aseton* yang mengandung 100 μ g per ml baku perbandingan dan gunakan 5 μ l larutan *aseton* yang mengandung 100 μ g per ml *2-Amino-5-Klorbenzofenon BPF1* sebagai pengganti 10 μ l larutan *aseton* yang mengandung 10 μ g per ml baku perbandingan; bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak dengan harga R_F yang sesuai dari *Larutan baku*.

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 internal*, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klordiazepoksida*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg klordiazepoksida, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Tambahkan 20 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit hingga larut. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 5 μ m, buang 5 ml filtrat pertama.

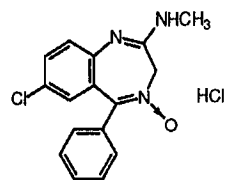
Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klordiazepoksida*. Hitung dalam mg, klordiazepoksida, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klordiazepoksida BPF1* dalam μ g per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA Chlordiazepoxide Hydrochloride



7-Kloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-oksida hidroklorida [438-41-5]
 $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ BM 336,2

Klordiazepoksida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau, dipengaruhi oleh cahaya matahari.

Kelarutan Larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam heksan.

Baku perbandingan Klordiazepoksida Hidroklorida BPF1; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60° selama 4 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPF1* [7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on-4-oksida]; ($C_{15}H_{11}ClN_2O_2$, BM 286,72); lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang sebelumnya telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klordiazepoksida BPF1*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Pada lebih kurang 20 mg zat uji tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 10 ml air, panaskan hingga mendidih supaya terjadi hidrolisis. Dinginkan, tambahkan 2 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000), 1 ml larutan *amonium sulfamat P* (1 dalam 200), dan 1 ml larutan *N-[1-naftil] etilendiamina dihidroklorida P* (1 dalam 1000); terjadi warna ungu kemerahan.

Suhu lebur <1021> Antara 212° dan 218°, disertai dengan peruraian.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 10,0% dalam *air bebas karbondioksida P*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan X6*. Lakukan penetapan menggunakan larutan 10,0% dalam air bebas karbondioksida P.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g dan 2 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj Pb) untuk penyiapan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis [*Catatan Selama melakukan penetapan hindarkan cahaya langsung dan larutan harus dibuat segar.*] Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P (85:14:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran amonium hidroksida 6 M-metanol P (3:97) hingga kadar 2%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksida Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam campuran amonium hidroksida 6 M-metanol P (3:97) hingga kadar 0,20%.

Enceran larutan uji I Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 10-ml dan encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Enceran larutan uji II Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan pembandingan Timbang saksama sejumlah *2-Amino-5-klorobenzofenon BPF1*, larutkan dalam metanol P hingga kadar 0,010%.

Prosedur Totolkan secara terpisah 25 µl *Larutan uji* dan masing-masing 5 µl *Enceran larutan uji I*, *Enceran larutan uji II*, *Larutan pembandingan* dan *Larutan baku* pada lempeng silika gel P GF254. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji II*. Semprot lempeng dengan lebih kurang 10 ml larutan segar natrium nitrit P 1% dalam asam klorida 1 N, keringkan dengan aliran udara dingin dan semprot dengan larutan *N(1-naftil)etilena-1,2-diamina dihidroklorida P* 0,4% dalam etanol P. Bercak berwarna ungu dari *Larutan uji* yang sesuai dengan 2-amino-5-klorobenzofenon, tidak lebih intensif dari bercak *Larutan pembandingan*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* memenuhi syarat.

Larutan baku Buat larutan dalam asam klorida 0,001 N yang tiap ml mengandung 1,0 µg kloroform P; 2,0 µg benzen P; 2,0 µg 1,4-dioksan P; 2,0 µg metilen klorida P;

dan 2,0 µg trikloroetilena P. Pipet 5 ml larutan ke dalam vial dengan septum dan penutup yang disegel. Panaskan vial bersegel pada suhu 80° selama 15 menit.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah klordiazepoksida hidroklorida, larutkan dalam asam klorida 0,001 N hingga kadar akhir lebih kurang 20 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam vial dengan septum dan penutup yang disegel. Panaskan vial bersegel pada suhu 80° selama 15 menit.

Penetapan kadar [*Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah.*] Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klordiazepoksida*, kecuali untuk pembuatan *Larutan baku* gunakan *Klordiazepoksida Hidroklorida BPF1*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup, rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Bila dimaksudkan untuk penggunaan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk sediaan injeksi.

KAPSUL KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA Chlordiazepoxide Hydrochloride Capsule

Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida mengandung Klordiazepoksida Hidroklorida, C₁₆H₁₄ClN₃O.HCl tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembandingan *2-Amini-5-kloro-benzofenon BPF1*; (C₁₃H₁₀ClNO, BM 231,68) Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Keringkan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan.

Klordiazepoksida Hidroklorida BPF1; Keringkan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P pada 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPF1, [7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on 4-oksida] (C₁₅H₁₁ClN₂O BM 286,72) Keringkan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan pada *Penetapan kadar* menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 245±2 dan 311±2 nm dengan perbandingan serapan A₂₄₅/A₃₁₁ antara 2,90 dan 3,45.

B. Menunjukkan reaksi *Identifikasi* cara C seperti yang tertera pada *Klordiazepoksida hidroklorida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm. Keluarkan isi dari 12 kapsul, jika mungkin dengan bantuan aliran udara. Larutkan cangkang kapsul kosong dalam 900 ml *Media disolusi*, saring. Ukur serapan alikuot seperti di atas. Buat koreksi seperlunya.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah dalam prosedur ini.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFi*, larutkan dalam asam klorida 0,1 N hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 6 µg per ml.

Larutan uji Masukkan isi dari 1 kapsul ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, saring, buang 20 ml filtrat pertama. Encerkan sejumlah volume filtrat secara kuantitatif dan bertahap dengan asam klorida 0,1 N hingga diperoleh larutan dengan kadar klordiazepoksida hidroklorida lebih kurang 6 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm, menggunakan asam klorida 0,1 N sebagai blanko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{T}{D}\right)C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah bobot klordiazepoksida hidroklorida dalam mg per kapsul; *D* adalah kadar dalam µg per ml *Larutan uji* sesuai jumlah yang tertera pada etiket dan tingkat pengencerannya; *C* adalah kadar *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A klordiazepoksida tidak lebih dari 3,0%, 2-amino-5-klorobenzofenon tidak lebih dari 0,1%. Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Klordiazepoksida Hidroklorida*, dengan menggunakan isi kapsul yang telah ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 25 mg klordiazepoksida hidroklorida dan gunakan 15 µl larutan *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFi* dalam aseton P (1 dalam 1000) dan 10 µl larutan 2-Amino-5-klorobenzofenon BPFi (1 dalam 20.000).

Penetapan kadar [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah untuk prosedur ini.] Lakukan seperti yang

tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tablet Klordiazepoksida*, dengan menggunakan isi kapsul telah ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 5 mg klordiazepoksida hidroklorida dan *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFi* untuk pembuatan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA Chlordiazepoxide Hydrochloride Tablet

Tablet Klordiazepoksida Hidroklorida mengandung Klordiazepoksida Hidroklorida setara dengan Klordiazepoksida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding 2-Amino-5-klorobenzofenon BPFi.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, yang telah diencerkan dengan asam klorida 0,1 N (1:2), pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan maksimum pada 246 nm dan 308 nm.

B. Ke dalam sejumlah serbuk tablet setara dengan 200 mg klordiazepoksida, tambahkan 4 ml asam klorida 2 N panas, panaskan pada suhu 100° selama 10 menit, dinginkan dan saring. Sejumlah 2 ml alikuot menunjukkan reaksi *Amina aromatis primer* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>: terbentuk endapan kemerahan.

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 25 mg klordiazepoksida dengan 2,5 ml air, tambahkan 0,5 ml amonium hidroksida 6 N, campur, biarkan selama 5 menit, saring. Asamkan filtrat dengan asam nitrat 2 N: larutan memberikan reaksi *Klorida* cara A dan D seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Senyawa sejenis dan hasil urai [Catatan selama melakukan penetapan, hindarkan cahaya langsung dan larutan harus dibuat segar.] Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran etil asetat P-etanol mutlak P (95:5).

Penjerap Campuran silika gel HF254 (ukuran partikel lebih kurang 15 µm mengandung lebih kurang 1,5% indikator fluoresen dengan intensitas maksimum pada 254 nm).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang tertera dengan lebih kurang 100 mg klordiazepoksida, kocok dengan 10 ml campuran aseton P-amonium hidroksida P-air (90:2:8), biarkan mengendap dan enaptuangkan beningan.

Enceran larutan uji Encerkan 3 bagian volume *Larutan uji* dengan pelarut yang sama hingga menjadi 100 bagian volume.

Larutan pembanding Timbang saksama sejumlah 2-Amino-5-klorobenzofenon BPF1, larutkan dalam campuran aseton P-amonium hidroksida P-air (90:2:8) hingga kadar 0,0010%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl dan 20 µl *Larutan uji*, 2 µl *Enceran larutan uji* dan 20 µl *Larutan pembanding* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga biarkan merambat 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet (254 nm). Bercak lain selain bercak utama dari 2 µl *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji*. Lakukan penampak bercak dengan cara sebagai berikut: semprot lempeng kering dengan *asam sulfat etanol LP* 20%, panaskan pada suhu 105° selama 30 menit, segera paparkan asap nitro dalam bejana kaca tertutup selama 15 menit, (asap nitro dapat dibuat dengan menambahkan *asam sulfat 7 M* tetes demi tetes ke dalam larutan mengandung *natrium nitrit P* 10% dan *kalium iodida P* 3%). Letakkan lempeng pada aliran udara panas selama 15 menit dan semprot dengan larutan *N-(1-naftil)-etilendiamina dihidroklorida P* dalam *etanol P*, bila perlu biarkan kering dan ulangi penyemprotan. Bercak yang sesuai dengan 2-amino-5-klorobenzofenon dari 20 µl *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan pembanding*.

Penetapan kadar Kocok 10 tablet utuh dengan 150 ml *asam klorida 0,1 N* selama 20 menit, tambahkan *asam klorida 0,1 N* secukupnya hingga volume 250 ml dan saring. Encerkan 10 ml filtrat dengan *asam klorida 0,1 N* secukupnya hingga diperoleh larutan yang mengandung 0,0020% klordiazepoksida. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 308 nm. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, serapan jenis pada panjang gelombang 308 nm adalah 327.

Wadah dan penyimpanan Pada suhu tidak lebih dari 25°.

KAPSUL KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA DAN KLIDINIUM BROMIDA

Chlordiazepoxide Hydrochloride and Clidinium Bromide Capsule

Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida dan Klidinium Bromida mengandung Klordiazepoksida 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 BPF1; Klordiazepoksida Hidroklorida BPF1; lakukan

pengeringan pada hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dcahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida Hidroklorida BPF1*; [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 BPF1*; keringkan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPF1*; [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 cahaya. *3-Quinuklidinil Benzilat BPF1*; ($C_{21}H_{23}N_2O_2$ 337,42) lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti 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 klordiazepoksida 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 awadarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap larutan baku. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kedua komponen tidak kurang dari 5; waktu retensi relatif klidinium bromida dan klordiazepoksida 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 µl) larutan baku dan filtrat alikuot ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah klordiazepoksida hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, dan klidinium bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$, yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Klordiazepoksida Hidroklorida BPF1* dan *Klidinium Bromida BPF1* 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 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Metanol P.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 3 mg *3-Quinuklidinil Benzilat BPF* 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 35±5 cm x 2,5 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 dijenuhkan 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 dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Lempeng kromatografi dan Penampak bercak Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Klidinium bromida*.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-metanol P-air-asam klorida P* (70:20:5:5).

Larutan pengestraksi Buat campuran *etanol dehidrat P-sikloheksan 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 pengestraksi*. Panaskan tabung perlahan hingga suhu 50°, sambil dikocok, sentrifus, dan pindahkan beningan ke dalam tabung ke dua. Ulangi penambahan *Larutan pengestraksi* 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* 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* dalam 1 ml *asam klorida metanol 0,1 N*, dan tambahkan 20 µl larutan 25 mg *Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPF* 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* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng pada bejana kromatografi berisi *Fase gerak* yang tidak dijenuhkan, dan biarkan 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*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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-tetrahidrofuran P-metanol P* (70:24:6). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Buat campuran air-metanol P (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksid Hidroklorida BPFi* dan *Klidinium Bromida BPFi*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 10 cm x 8 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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.

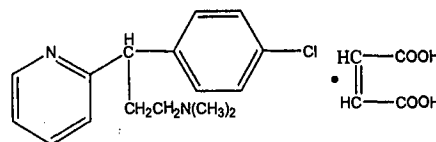
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klordiazepoksid hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O \cdot HCl$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan 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 cahaya.

KLORFENIRAMIN MALEAT Chlorpheniramine Maleate



2-[*p*-Kloro- α -[dimetilamino)etil]benzil] Piridin malet (1:1)
[113-92-8]
 $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ BM 390,87

Klorfeniramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau. Larutan mempunyai pH antara 4 dan 5.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Klorfeniramin Maleat BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorfeniramin Maleat BPFi*.

Jarak lebur <1021> Antara 130° dan 135°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 2,0%.

Lakukan penetapan secara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Larutkan lebih kurang 200 mg dalam 5 ml *metilen klorida P*.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,2 m x 4 mm yang berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *SIAB*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada suhu lebih kurang 190°, 250° dan 250°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan mengatur laju alir sehingga waktu retensi puncak utama 4 - 5 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak klorfeniramin maleat tidak lebih dari 1,8.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 1 µl *Larutan uji*. Rekam kromatogram dalam waktu tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak klorfeniramin maleat dan ukur respons puncak. Jumlah keseluruhan luas relatif dari

semua puncak kecuali puncak pelarut dan asam maleat tidak lebih dari 2,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode I Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 20 ml asam asetat glasial P, tambahkan 2 tetes kristal violet LP dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 19,54 mg $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI KLORFENIRAMIN MALEAT Chlorpheniramine Maleate Injection

Injeksi Klorfeniramin Maleat adalah larutan steril Klorfeniramin Maleat dalam air untuk injeksi. Mengandung Klorfeniramin 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 Klorfeniramin Maleat BPFi; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFi*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg klorfeniramin maleat dengan larutan asam klorida P (1 dalam 1000) hingga 25 ml, lakukan seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik <261>*, dimulai dengan "Pindahkan larutan ke dalam corong pisah": memenuhi syarat.

B. Uapkan sejumlah volume larutan injeksi, yang setara dengan lebih kurang 25 mg klorfeniramin maleat, di atas tangas uap sampai kering, dan keringkan residu pada 105° selama 1 jam: melebur antara 128° dan 135°.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 8,8 unit Endotoksin FI per mg klorfeniramin maleat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,2.

Syarat lain Memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan seperti tertera pada *Garam Basa Nitrogen Organik <261>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg Klorfeniramin Maleat BPFi, larutkan dalam 20 ml asam

sulfat P (1 dalam 350) dan perlakukan seperti pada *Larutan uji*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Garam Basa Nitrogen Organik <261>*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm. Hitung jumlah dalam mg klorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ tiap ml injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah bobot Klorfeniramin Maleat BPFi dalam mg yang digunakan dalam membuat *Larutan baku*; V adalah volume injeksi dalam ml yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe I terlindung dari cahaya.

TABLET KLORFENIRAMIN MALEAT Chlorpheniramine Maleate Tablet

Tablet Klorfeniramin Maleat mengandung Klorfeniramin Maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Klorfeniramin Maleat BPFi; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg klorfeniramin maleat, dispersikan dalam 20 ml larutan asam klorida P (1 dalam 100). Larutkan lebih kurang 25 mg Klorfeniramin Maleat BPFi dalam 20 ml larutan asam klorida P (1 dalam 100). Basakan masing-masing larutan dengan larutan natrium hidroklorida P (1 dalam 10) hingga pH lebih kurang 11. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 50 ml heksan P, kumpulkan masing-masing ekstrak heksan dalam gelas piala, dan uapkan sampai kering. Dispersikan masing-masing sisa dalam minyak mineral dan tetapkan spektrum serapan inframerah pada bilangan gelombang antara 2 µm dan 12 µm: menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan asam klorida 3 N, dan serapan larutan baku Klorfeniramin Maleat BPFi dalam media

yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 262 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 4 mg klorfeniramin maleat. Lakukan seperti tertera pada Penetapan Kadar Garam Basa Nitrogen Organik <541>, tetapi gunakan larutan asam klorida P (1 dalam 100) sebagai pengganti larutan asam sulfat P (1 dalam 350) dan larutan asam sulfat P (1 dalam 70), dan gunakan pelarut heksan P sebagai pengganti eter P. Encerkan 10 ml Larutan uji dengan larutan asam klorida P (1 dalam 100) hingga 25,0 ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg Klorfeniramin Maleat BPF1, larutkan dalam 200,0 ml larutan asam klorida P (1 dalam 100). Encerkan 20,0 ml Larutan baku dengan larutan asam klorida P (1 dalam 100) hingga 25,0 ml.

Prosedur Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang 264 nm. Hitung jumlah mg, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, dalam bentuk serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

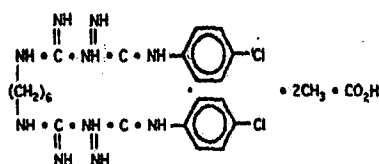
$$C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah bobot Klorfeniramin Maleat BPF1 dalam mg dalam 20,0 ml Larutan baku; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLORHEKSIDIN ASETAT

Chlorhexidine Acetate



1,1'-Heksametylenbis [5-(p-klorofenil)biguanida] diasetat [56-95-1]

$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_2H_4O_2$

BM 625,55

Klorheksidin Asetat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_2H_4O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur mikro; putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam etanol; agak sukar larut dalam air; sukar larut dalam gliserol dan dalam propilen glikol.

Baku pembanding Klorheksidin Asetat BPF1; tidak boleh dikeringkan, untuk analisis kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dan dalam lemari pendingin. Senyawa Sejenis Klorheksidin BPF1; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dan dalam lemari pendingin. p-Kloroanilin BPF1.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Klorheksidin Asetat BPF1.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Cemaran organik Tidak lebih dari 3,0%; [Catatan Abaikan setiap puncak yang memiliki respons lebih kecil dari respons puncak klorheksidin yang diperoleh dari Larutan baku B.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A dan Larutan B Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Pengencer Larutkan 27,6 g natrium fosfat monobasa P dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P dan encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan baku A Encerkan Larutan uji dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

Larutan baku B Encerkan Larutan baku A dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 1,2 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg Senyawa Sejenis Klorheksidin BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml asetonitril P, kocok hingga larut dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif puncak utama senyawa sejenis klorheksidin dan klorheksidin berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, R, dua puncak antara puncak utama senyawa sejenis dengan puncak klorheksidin harus terpisah satu sama lain dan terpisah baik dari puncak klorheksidin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku A, Larutan baku B, dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung

persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar klorheksidin asetat dalam μg per ml *Larutan baku A*; C_U adalah kadar klorheksidin asetat dalam μg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak dari *Larutan baku A*.

p-Kloroanilin Tidak lebih dari 500 bpj; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *p-Kloroanilin BPHI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,0 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per ml.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Larutkan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dan 10 ml *trietilamin P* dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, dan encerkan dengan air hingga 2000 ml. Buat campuran asetonitril dan larutan ini (3:7).

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPHI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 μg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPHI* dan *p-Kloroanilin BPHI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing berturut-turut lebih kurang 50 μg per ml dan 1 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 μg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 μm . Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) |
|---------------|---------------|---------------|
| 0 | 100 | 0 |
| 9 | 100 | 0 |
| 10 | 45 | 55 |
| 15 | 45 | 55 |
| 16 | 100 | 0 |
| 21 | 100 | 0 |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klorheksidin dan *p-kloroanilin* berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, R , antara puncak klorheksidin dan *p-kloroanilin* tidak kurang dari 3; dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0% untuk klorheksidin dan 5,0% untuk *p-kloroanilin*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klorheksidin asetat, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_{10} \cdot 2\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right) 100$$

C_s adalah kadar *Klorheksidin Asetat BPHI* dalam μg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam μg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak klorheksidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

LARUTAN KlorHEKSIDIN GLUKONAT Chlorhexidine Gluconate Solution

Larutan Klorheksidin Glukonat adalah larutan Klorheksidin Glukonat dalam air. Mengandung tidak kurang dari 19,0% dan tidak lebih dari 21,0% $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_{10} \cdot 2\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_7$.

Baku pembanding *Klorheksidin BPHI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Klorheksidin Asetat BPHI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis Klorheksidin BPHI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Kalium Glukonat BPHI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *p-kloroanilin BPHI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorheksidin BPHI*.

Penyiapan sampel Ke dalam 1 ml larutan tambahkan 40 ml air, dinginkan di dalam es, tambahkan *natrium hidroksida 5 N* tetes demi tetes dengan pengadukan hingga kertas kuning tiazol menjadi merah kemudian tambahkan 1 ml berlebih. Saring, cuci endapan dengan air sampai cucian bebas alkali. Hablurkan kembali residu

dengan *etanol P* 70% dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Penyiapan baku Larutkan sejumlah *Klorheksidin BPF1* dalam *etanol P* 70% hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml. Hablurkan kembali dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran *etanol P-etil asetat P-amonium hidroksida P- air (5:1:1:3)*.

Penampak bercak Timbang lebih kurang 2,5 g *amonium molibdat P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 50 ml *asam sulfat 2 N*. Tambahkan 1 g *serisulfat P*, goyang hingga larut, dan encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda.

Larutan baku Timbang sejumlah *Kalium Glukonat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan uji Larutkan 10 ml larutan klorheksidin glukonat dalam air hingga 50 ml. Kadar larutan lebih kurang 40 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Biarkan bercak sampai kering, masukkan lempeng ke dalam bejana yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga 10 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 110° selama 20 menit. Dinginkan dan semprot dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 10 menit. Amati bercak: harga *R_f*, warna dan ukuran bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan enceran larutan 1 dalam 20.

Bobot per ml <991> Antara 1,06 dan 1,07.

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Larutkan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Larutan A, Larutan B dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji persediaan Pipet 5 ml zat ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 25-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mempunyai kadar 2 mg per ml.

Larutan baku 1 Pipet 3 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mempunyai kadar 0,06 mg per ml.

Larutan baku 2 Pipet 2 ml *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer*

sampai tanda. Larutan ini mempunyai kadar 0,0012 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama 10 mg *Senyawa Sejenis Klorheksidin BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dalam 2 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* kecuali volume penyuntikan 20 µl. Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*; Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) |
|---------------|---------------|---------------|
| 0 | 100 | 0 |
| 15 | 100 | 0 |
| 16 | 45 | 55 |
| 21 | 45 | 55 |
| 22 | 100 | 0 |
| 27 | 100 | 0 |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: dua puncak utama senyawa sejenis harus sekurang-kurangnya terpisah sebagian dan harus terpisah sempurna dari puncak klorheksidin. [Catatan Waktu retensi relatif puncak utama senyawa sejenis dan klorheksidin berturut-turut 0,6 dan 1,0].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji, Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Jumlah semua respons puncak kecuali klorheksidin dan puncak lain yang lebih kecil dari klorheksidin pada kromatogram *Larutan baku 2* tidak lebih dari respons puncak klorheksidin pada kromatogram *Larutan baku 1*.

4-Kloroanilin Tidak lebih dari 500 µg per ml. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Larutkan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *p-kloroanilin BPF1*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji persediaan Pipet 5 ml zat ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 250-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mempunyai kadar 0,4 mg per ml.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak *p-kloroanilin*. Respons puncak *p-kloroanilin* dari *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Buat larutan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dan 10 ml *triethylamin P* dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 2000 ml. Buat campuran larutan ini - *asetonitril P* (70:30).

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPFi* dan *Kloranilin BPFi*, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 50 µg dan 1 µg per ml.

Larutan uji persediaan Pipet 5 ml zat ke dalam labu tentukur 250-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 250-ml dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* basa terdeaktivasi dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) |
|---------------|---------------|---------------|
| 0 | 100 | 0 |
| 9 | 100 | 0 |
| 10 | 45 | 55 |
| 15 | 45 | 55 |
| 16 | 100 | 0 |
| 21 | 100 | 0 |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak klorheksidin dan *p*-kloroanilin tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klorheksidin dan kloroanilin berturut-turut tidak lebih dari 2,0% dan 5,0%. [Catatan Waktu retensi relatif klorheksidin dan *p*-kloroanilin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, klorheksidin glukonat, $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$ dengan rumus:

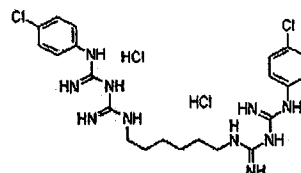
$$0,25C \left(\frac{897,76}{625,55} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorheksidin Asetat BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; 897,76 dan 625,55 berturut-turut adalah bobot molekul klorheksidin glukonat dan

klorheksidin asetat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klorheksidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada suhu ruang terkendali.

KLORHEKSIDIN HIDROKLORIDA Chlorhexidine Hydrochloride



1,1'-Heksametylenbis [5-(*p*-klorofenil)biguanida] dihidroklorida [3697-42-5]

$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2HCl$

BM 578,37

Klorheksidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam propilen glikol; sangat sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Klorheksidin BPFi*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pendingin. *Klorheksidin Asetat BPFi*; tidak boleh dikeringkan, untuk analisis kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis Klorheksidin BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan dalam lemari pendingin. *p*-Kloroanilin *BPFi*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada residu *Klorheksidin BPFi*.

Larutan uji Larutkan 300 mg zat dalam 10 ml asam klorida 6 *N*, tambahkan 40 ml air, saring jika perlu, dan dinginkan larutan dalam tangas es. Tambahkan natrium hidroksida 10 *N* tetes demi tetes sambil diaduk sampai diperoleh larutan yang bersifat basa terhadap kertas kuning tiazol *P* dan tambahkan 1 ml berlebih. Saring, cuci endapan dengan air sampai endapan bebas basa, hablurkan kembali dengan etanol *P* 70%, keringkan pada suhu 105°.

Larutan baku Timbang sejumlah *Klorheksidin BPFi*, larutkan dengan etanol *P* 70%, hablurkan kembali larutan, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0 %; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Tidak lebih dari 3,0%; [Catatan Abaikan setiap puncak yang memiliki respons lebih kecil dari respons puncak klorheksidin yang diperoleh dari Larutan baku B.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A dan Larutan B Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Pengencer Larutkan 27,6 g natrium fosfat monobasa P dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P, dan encerkan dengan air hingga 2000 ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan baku A Encerkan Larutan uji dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

Larutan baku B Encerkan Larutan baku A dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 1,2 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama 10 mg Senyawa Sejenis Klorheksidin BPFi, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml asetonitril P kocok hingga larut dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif puncak utama senyawa sejenis klorheksidin dan klorheksidin berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, R, dua puncak antara puncak utama senyawa sejenis dengan puncak klorheksidin harus terpisah satu sama lain dan terpisah baik dari puncak klorheksidin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku A, Larutan baku B, dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar klorheksidin hidroklorida dalam µg per ml Larutan baku A; C_u adalah kadar klorheksidin hidroklorida dalam µg per ml Larutan uji; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji dan r_s adalah respons puncak klorheksidin dari Larutan baku A.

p-kloroanilin Tidak lebih dari 500 bpj; lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah p-Kloroanilin BPFi, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A Larutkan 27,6 g natrium fosfat monobasa P dan 10 ml trietilamin P dalam 1500 ml air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P, dan encerkan dengan air hingga 2000 ml. Buat campuran asetonitril P dan larutan ini (3:7).

Larutan B Gunakan Asetonitril P

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti yang tertera pada Sistem kromatografi.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klorheksidin Asetat BPFi, larutkan dalam Larutan A hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Klorheksidin Asetat BPFi dan p-Kloroanilin BPFi, larutkan dan encerkan dengan Larutan A hingga kadar masing-masing berturut-turut lebih kurang 50 µg per ml dan 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam Larutan A hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 yang telah dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) |
|---------------|---------------|---------------|
| 0 | 100 | 0 |
| 9 | 100 | 0 |
| 10 | 45 | 55 |
| 15 | 45 | 55 |
| 16 | 100 | 0 |
| 21 | 100 | 0 |

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif klorheksidin dan p-kloroanilin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, R, antara puncak klorheksidin dan p-kloroanilin tidak kurang dari 3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk klorheksidin dan 5,0% untuk p-kloroanilin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klorheksidin

hidroklorida, $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{578,37}{625,55}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100$$

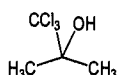
578,37 dan 625,55 berturut-turut adalah bobot molekul klorheksidin hidroklorida dan klorheksidin asetat; C_S adalah kadar *Klorheksidin Asetat BPHI* dalam μg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klorheksidin hidroklorida dalam μg per ml *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klorheksidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KLOROBUTANOL

Klorbutol

Chlorbutanol



1,1,1-Trikloro-2-metilpropan-2-ol hemihidrat [6001-64-5]
 $C_4H_7Cl_3O \cdot \frac{1}{2}H_2O$ BM 186,5

Klorobutanol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_7Cl_3O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hablur tidak berwarna; mudah menyublim. Melebur pada suhu lebih kurang 78°; lakukan penetapan tanpa dikeringkan terlebih dahulu.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam 0,6 bagian etanol, dan dalam eter; sangat mudah larut dalam kloroform; larut dalam gliserol 85%.

Identifikasi

A. Panaskan 20 mg zat dengan 2 ml *natrium hidroksida 10 N* dan 1 ml *piridin P* di atas tangas air dan kocok: lapisan piridin yang memisah berwarna merah.

B. Hangatkan 20 mg zat dengan 5 ml *perak nitrat amoniakal LP*: terbentuk endapan hitam.

C. Kocok 20 mg zat dengan 3 ml *natrium hidroksida 1 N* hingga larut, tambahkan 5 ml air, kemudian secara perlahan-lahan 2 ml *iodum LP*: terbentuk endapan kekuningan dan berbau iodoform.

D. Memenuhi uji *Penetapan Kadar Air* <1031>.

Keasaman Ke dalam 4 ml larutan 50,0% dalam *etanol P* (*Larutan A*) tambahkan 15 ml *etanol P* dan 0,1 ml *biru bromotimol LP*: tidak lebih dari 0,1 ml *natrium hidroksida 0,1 MLV* yang diperlukan untuk mengubah warna larutan.

Kejernihan larutan <881> *Larutan A* tidak lebih opalesen dari *Suspensi padanan II*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V5*.

Klorida <361> Tidak lebih dari 100 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 ml *Larutan A*, tambahkan 4 ml *etanol P* dan encerkan dengan air hingga 15 ml. Gunakan 5 ml *etanol P* sebagai pengganti 5 ml air pada penyiapan *Larutan baku* cara *A* dan *D*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5% dan 5,5%; lakukan penetapan menggunakan 300 mg zat.

Penetapan kadar Larutkan 100 mg zat dalam 20 ml *etanol P*, tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 2 M*, panaskan di atas tangas air selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 20 ml *asam nitrat 2 N* dan 25 ml *perak nitrat 0,1 N LV*, kocok kuat dengan 2 ml *dibutil stalat P*, tambahkan 2 ml larutan *amonium besi(III) sulfat P 10%*. Titrasi kelebihan perak nitrat dengan *amonium tiosianat 0,1 MLV*.

Tiap ml perak nitrat 0,1 M
setara dengan 5,92 mg $C_4H_7Cl_3O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu 8° - 15°.

KLOROBUTANOL ANHIDRAT

Klorbutol Anhidrat

Chlorbutanol Anhydrous

1,1,1-Trikloro-2-metilpropan-2-ol [57-15-8]
 $C_4H_7Cl_3O$ BM 177,5

Klorbutanol Anhidrat mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_7Cl_3O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hablur tidak berwarna; mudah menyublim. Melebur pada suhu lebih kurang 95°; lakukan penetapan tanpa pengeringan lebih dahulu.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam 0,6 bagian etanol; mudah larut dalam kloroform; sangat mudah larut dalam eter; larut dalam gliserol 85%.

Identifikasi Memenuhi *Identifikasi A, B, C* dan *D* seperti tertera pada *Klorobutanol*.

Keasaman, Kejernihan larutan, Warna dan Akromisitas, Sisa pemijaran Memenuhi uji seperti tertera pada *Klorobutanol*

Klorida <361> Tidak lebih dari 300 bpj; lakukan penetapan menggunakan 170 mg zat yang dilarutkan dalam 5 ml *etanol P*, encerkan dengan air hingga 15 ml. Gunakan 5 ml *etanol P* sebagai pengganti 5 ml air dalam penyiapan *Larutan pembeding*.

Air <1031> Metode 1 Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Klorobutanol*.

*Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,92 mg C₄H₇Cl₃O*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu 8° - 15°.

KLOROFORM **Chloroform**

Triklorometana [67-66-3]
CHCl₃

BM 119,38

Kloroform mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 99,5% CHCl₃, sisanya terdiri dari alkohol. [Perhatian Harus diperhatikan untuk tidak menguapkan kloroform bila ada nyala, sebab akan terbentuk gas yang berbahaya.]

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; mudah mengalir; mempunyai sifat khas; bau eter; rasa manis dan membakar. Mendidih pada suhu lebih kurang 61°, dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Sukar larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol; dengan eter, dengan benzen, dengan heksan, dan dengan lemak dan minyak menguap.

Bobot jenis <981> Antara 1,476 dan 1,480 menunjukkan 99,0% - 99,5% CHCl₃.

Sisa tak menguap tidak lebih dari 20 bpj. Uapkan 50 ml zat dalam cawan platina atau porselen di atas tangas uap, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Klor bebas Pada 10 ml zat tambahkan 10 ml air dan 0,1 ml *kalium iodida LP*, kocok selama 2 menit, biarkan cairan memisah: lapisan bawah tidak berwarna ungu.

Zat mudah terarangkan <411> Masukkan 40 ml zat ke dalam tabung silinder bersumbat kaca, yang sebelumnya telah dibilas dengan *asam sulfat LP* dan diamkan selama 10 menit. Tambahkan 5 ml *asam sulfat LP*, dan kocok kuat selama 5 menit. Biarkan campuran memisah sempurna: lapisan kloroform tetap tidak berwarna, dan larutan asam tidak lebih berwarna dari *Larutan padanan A*.

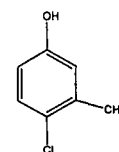
Hasil urai terklorinasi dan klorida Encerkan 2 ml lapisan asam sulfat yang dipisahkan dari lapisan kloroform pada uji *Zat mudah terarangkan* dengan 5 ml air: cairan tidak berwarna dan jernih. Jika diencerkan lebih lanjut dengan 10 ml air: tetap jernih dan dengan penambahan 3 tetes *perak nitrat LP*, tidak terjadi perubahan selama 1 menit (*hasil urai terklorinasi dan klorida*).

Asam dan fosgen Masukkan 10 ml air masing-masing ke dalam dua tabung pembeding warna 50 ml bersumbat kaca dengan diameter dalam 20 mm, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan *natrium hidroksida 0,010 N* secukupnya untuk membentuk warna merah muda yang sama, setelah dikocok kuat. Ke dalam salah satu tabung tambahkan 20,0 ml *kloroform P* dan kocok lagi. Tambahkan *natrium hidroksida 0,010 N* tetes demi tetes dari mikroburet, kocok setiap penambahan, sampai warna merah muda terbentuk lagi dengan intensitas yang sama seperti warna dalam tabung tanpa kloroform: tidak lebih dari 0,20 ml *natrium hidroksida 0,10 N* yang dibutuhkan untuk membentuk warna merah muda yang tahan selama 15 menit.

Aldehida dan keton Kocok 3,0 ml zat dengan 10 ml *air bebas amonia P* dalam tabung bersumbat kaca selama 5 menit. Setelah cairan memisah, masukkan 5 ml ekstrak air ke dalam tabung bersumbat kaca lain yang berisi 40 ml *air bebas amonia P* dan tambahkan 5 ml *kalium raksa(II) iodida alkalis P*: tidak terjadi kekeruhan atau endapan dalam waktu 1 menit.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih 30°.

KLOROKRESOL **Chlorocresol**



4-Kloro-m-kresol [59-50-7]
C₇H₇ClO

BM 142,58

Klorokresol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₇H₇ClO.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; tidak berwarna atau praktis tidak berwarna; bau khas; menguap bersama uap air.

Kelarutan Sukar larut dalam air; lebih mudah larut dalam air panas; sangat mudah larut dalam etanol; larut dalam eter, dalam terpen, dalam minyak tertentu dan dalam larutan alkali hidroksida.

Kesempurnaan melarut Masukkan 1 g zat ke dalam tabung reaksi, tambahkan 0,4 ml *etanol P* dan kocok: melarut sempurna.

Identifikasi

A. Tambahkan 40 mg zat ke dalam 10 ml air, campur. Tambah 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna biru.

B. Masukkan 50 mg zat ke dalam cawan penguap, tambahkan 500 mg *natrium karbonat anhidrat P*, campur. Panaskan campuran sampai melebur. Dinginkan, tambahkan 5 ml air dan didihkan. Asamkan dengan 1 ml asam *nitrat P*, saring dan tambahkan 1 ml *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih.

Jarak lebur <1021> Antara 63° dan 66°

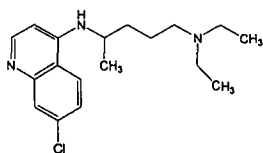
Residu tidak menguap Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat dalam cawan penguap yang telah ditara, panaskan di atas tangas uap sampai menguap, dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat, masukkan ke dalam labu iodum, tambahkan 30 ml asam *asetat glasial P*; 25,0 ml *brom 0,1 N LV*; 10 ml larutan *kaliun bromida P* (3 dalam 20) dan 10 ml asam *klorida P*. Tutup segera, campur, dan biarkan selama 15 menit, terlindung cahaya. Segera tambahkan 10 ml larutan *kaliun iodida P* (1 dalam 10) dan 100 ml air, hati-hati agar uap brom tidak lolos, tutup segera, kocok campuran baik-baik. Angkat tutup, bilas tutup dan leher labu dengan sedikit air sehingga air cucian turun ke dalam labu. Tambahkan 1 ml *kloroform P*, kocok campuran baik-baik. Titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* dekat pada titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *brom 0,1 N*
setara dengan 3,565 mg C_7H_7ClO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KLOROKUIN Chloroquine



7-Kloro-4-[[4-(diethylamino)-1-metilbutil]amino] kuinolin
[54-05-7]
 $C_{18}H_{26}ClN_3$ BM 319,88

Klorokuin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{26}ClN_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau sedikit kuning; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam asam encer, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Klorokuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam, sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Larutkan 35 mg zat dalam 4 ml *kloroform P* dan saring melalui penyaring kering; spektrum serapan inframerah larutan menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorokuin Fosfat BPFI* yang dibuat dengan cara *Identifikasi A* dalam *Klorokuin Fosfat*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 100.000) dalam larutan asam *klorida P* (1 dalam 1000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan *Klorokuin Fosfat BPFI* yang diukur dengan cara yang sama. Perbandingan serapan pada 343 nm dan 329 nm adalah antara 1,00 dan 1,15.

Jarak lebur <1021> 87° - 92°

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

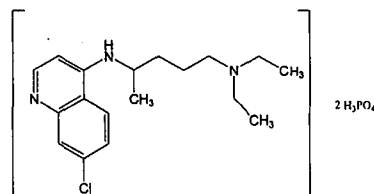
Sisa Pemijaran Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Timbang seksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 ml asam *asetat glasial P*, tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan asam *perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam *perklorat 0,1 N*
setara dengan 15,99 mg $C_{18}H_{26}ClN_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLOROKUIN FOSFAT Chloroquine Phosphate



7-Kloro-4-[[4-(diethylamino)-1-metilbutil]amino] kuinolin
fosfat (1:2) [50-63-5]
 $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ BM 515,87

Klorokuin Fosfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Klorokuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Memenuhi *Identifikasi Basa Nitrogen Organik <261>*; gunakan *kloroform P* sebagai pengganti *karbondisulfida P*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000) menunjukkan maksimum dan minimum dalam panjang gelombang yang sama seperti pada *Klorokuin Fosfat BPFI*; perbandingan serapan pada 343 nm dan 329 nm antara 1,00 dan 1,15.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat.

Larutan uji dan *Larutan baku* Buat *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per ml dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali yang tertera.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam lebih kurang 5 ml air, dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000) hingga kadar larutan lebih kurang 10 µg per ml. Dengan cara yang sama buat *Larutan baku Klorokuin Fosfat BPFI*. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 343 nm, menggunakan blanko larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000). Hitung jumlah dalam mg klorokuin fosfat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, dengan rumus:

$$10C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorokuin Fosfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *A_U* dan *A_S* berturut turut adalah serapan *Larutan Uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET Klorokuin FOSFAT Chloroquine Phosphate Tablet

Tablet Klorokuin Fosfat mengandung Klorokuin Fosfat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorokuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan pada penetapan kadar menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan *Klorokuin Fosfat BPFI* yang diukur dengan cara yang sama. Perbandingan serapan pada 343 nm dan 329 nm adalah antara 1,00 dan 1,15.

B. Larutkan sejumlah serbuk tablet dalam 20 ml air hingga mengandung lebih kurang 20 mg zat, saring. Dalam filtrat tambahkan 5 ml *trinitrofenol LP*; terbentuk endapan kuning. Saring dan cuci endapan dengan air hingga air cucian tidak berwarna. Keringkan di atas *silika gel P*; residu akan melebur antara 205° dan 210°. [Perhatian Senyawa pikrat mudah meledak.]

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Klorokuin Fosfat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 343 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 800 mg klorokuin fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml air, dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 20 menit. Tambahkan air sampai tanda, saring, buang 50 ml filtrat pertama. Pipet 50 ml filtrat ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan 5 ml *ammonium hidroksida 6 N*, kocok, dan ekstraksi lima kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*. Cuci kumpulan ekstrak kloroform dengan 10 ml air, dan ekstraksi air cucian dengan 10 ml *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak kloroform di atas tangas uap hingga lebih kurang 10 ml. Tambahkan 50 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 250). Uapkan lagi di atas tangas uap sampai bau kloroform hilang. Pindahkan sisa ke dalam labu tentukur 200-ml, cuci cawan penguap dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 1000), tambahkan cucian ke dalam labu tentukur dan tambahkan *asam klorida P* (1 dalam 1000) sampai tanda. Encerkan larutan ini secara kuantitatif dan

bertahap dengan larutan asam klorida P (1 dalam 1000) hingga kadar 10 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klorokuin Fosfat BPHI, larutkan dalam larutan asam klorida P (1 dalam 1000) dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan larutan asam klorida P (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang 343 nm menggunakan blangko larutan asam klorida P (1 dalam 1000). Hitung jumlah dalam mg klorokuin fosfat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus :

$$80 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Klorokuin Fosfat BPHI dalam µg per ml Larutan baku; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI KLOOROKUIN HIDROKLORIDA Chloroquine Hydrochloride Injection

Injeksi Klorokuin Hidroklorida adalah larutan steril Klorokuin dalam Air untuk Injeksi yang dibuat dengan penambahan asam hidroklorida. Tiap ml mengandung Klorokuin Hidroklorida, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2HCl$ tidak kurang dari 47,5 mg dan tidak lebih dari 52,5 mg.

Baku pembanding Klorokuin Fosfat BPHI; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Endotoksin BPHI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan pada Penetapan kadar menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan Klorokuin Fosfat BPHI: perbandingan serapan pada 343 nm dan 329 nm antara 1,00 dan 1,15.

B. Ke dalam 20 ml injeksi yang diencerkan dengan air, sehingga mengandung lebih kurang 20 mg klorokuin hidroklorida, tambahkan 5 ml trinitrofenol LP: terbentuk endapan kuning. Saring dan cuci endapan dengan air sampai cucian terakhir tidak berwarna, keringkan di atas silika gel P: endapan melebur antara 205° dan 210° [Perhatian Senyawa pikrat mudah meledak.]

C. Menunjukkan reaksi klorida seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,7 unit Endotoksin FI per mg klorokuin hidroklorida.

pH < 1071> Antara 5,5 dan 6,5.

Persyaratan lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 150 mg klorokuin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml asam klorida encer P (1 dalam 100), dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klorokuin Fosfat BPHI larutkan dalam asam klorida encer P (1 dalam 1000), encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan asam klorida encer P (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

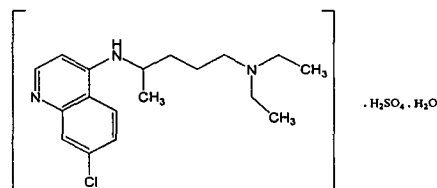
Prosedur Ukur secara berurutan serapan Larutan baku dan Larutan uji pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 343 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg klorokuin hidroklorida, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2HCl$, dalam injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$15,23 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Klorokuin Fosfat BPHI 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 dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

KLOOROKUIN SULFAT Chloroquine Sulphate



4-(7-Kloro-4-kuinolilamino)pentil-diethylamina sulfat mono hidrat) [132-73-0]

$C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$

BM 436,0

Kloroquin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau, atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam 3 bagian air; praktis tidak larut dalam etanol, agak sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Kloroquin BPF*.

Identifikasi

A. Larutkan 100 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 2 N* dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*. Cuci ekstrak kloroform dengan air, keringkan dengan *natrium sulfat anhidrat P*, uapkan hingga kering dan larutkan residu dalam 2 ml *kloroform P*. Spektrum serapan inframerah larutan menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kloroquin BPF*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,002% dalam *asam klorida 0,01 N* pada panjang gelombang antara 240 - 350 nm menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 257 nm, 329 nm dan 343 nm; dan serapan berturut-turut adalah lebih kurang 0,78; 0,88 dan 0,92.

C. Larutkan 25 mg zat dalam 20 ml air dan tambahkan 8 ml *trinitrofenol LP*. Saring dan cuci endapan dengan air, *etanol P* dan *eter P*: endapan melebur pada suhu lebih kurang 207° [Perhatian Senyawa pikrat mudah meledak.]

D. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> 4,0 - 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10%.

Timbal Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan dengan hati-hati 2,0 g zat selama 10 menit dengan 8 ml air dan 6 ml *asam nitrat P* dalam labu alas bulat berleher panjang. Dinginkan, tambahkan 4 ml *asam sulfat P* dan panaskan sampai campuran menjadi gelap. Lanjutkan pemanasan dengan penambahan *asam nitrat P* tetes demi tetes sampai cairan menjadi tidak berwarna dan terbentuk uap belerang trioksida berwarna putih. Tambahkan 3 ml air, uapkan hati-hati sampai terbentuk uap putih lagi, dinginkan dan encerkan dengan air sampai 18 ml. Tambahkan dan larutkan 2 g *asam sitrat P*, basakan dengan *amoniasia LP* dan tambahkan 1 ml larutan *kalium sianida PbT P*. Pindahkan ke dalam corong pisah, tambahkan 10 ml larutan *ditizon P*, kocok kuat dan buang lapisan bawah. Ulangi ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 5 ml larutan *ditizon P*. Jika setelah ekstraksi ketiga, lapisan kloroform berwarna merah terang, lanjutkan ekstraksi dengan 5 ml larutan *ditizon P* sampai warna peraksi tidak lagi berubah menjadi merah terang. Cuci kumpulan larutan kloroform dengan 10 ml air dan kemudian ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 ml *asam klorida 2 N*. Cuci kumpulan larutan asam dengan 10 ml *kloroform P* dan buang kloroform. Pindahkan larutan ke dalam tabung Nessler dan basakan dengan *amoniasia LP*. Dalam tabung Nessler yang kedua campurkan 2 ml *asam asetat P* dengan 20 ml *asam klorida 2 N*, basakan dengan *amoniasia LP* dan tambahkan 4 ml *Larutan baku timbal* (10 bpj Pb). Lakukan penetapan sebagai berikut: tambahkan 1 ml

larutan *kalium sianida PbT P*, larutan tidak boleh lebih dari opalesen lemah. Jika warna larutan berbeda, samakan dengan menambah beberapa tetes larutan gula karamel yang sangat encer atau zat lain yang tidak reaktif. Encerkan dengan air hingga 50 ml, tambahkan 0,1 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 10 g *natrium sulfida P* dalam air secukupnya hingga 100 ml, saring dan campur. Bandingkan warna kedua larutan dengan cara yang sesuai, seperti dengan refleksi cahaya dari dasar putih melalui tabung Nessler. Warna larutan tabung pertama tidak lebih intensif dari warna larutan tabung kedua.

Klorida Tidak lebih dari 350 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Larutkan 300 mg zat dalam 30 ml air. Pada 15 ml larutan ini tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N*, campur.

Larutan pembanding Encerkan 1,0 ml larutan *natrium klorida P* 0,0824% dalam labu tentukur 100-ml dengan air sampai tanda (5 bpj Cl). Pipet 10 ml larutan ini, tambahkan 5 ml air dan 1 ml *asam nitrat 2 N*, campur.

Prosedur Tuangkan masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam tabung reaksi yang berisi 1 ml *perak nitrat 0,1 N*. Biarkan larutan selama 5 menit, terlindung cahaya: opalesensi *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan pembanding* jika diamati dari arah horizontal dengan latar belakang hitam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Air <1031>Metode I Antara 3,0% - 5,0%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *kloroform P-sikloheksan P-dietilamina P* (50:40:10).

Larutan 1 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 5,0%.

Larutan 2 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 0,050%.

Larutan 3 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 0,025%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan 1*, *Larutan 2* dan *Larutan 3* pada lempeng kromatografi *silika gel GF254*. Masukkan ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2* dan tidak lebih dari satu bercak tersebut yang lebih intensif dari bercak *Larutan 3*.

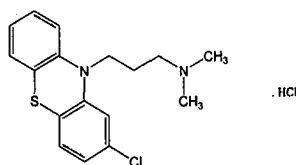
Penetapan kadar Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 20 ml *natrium hidroksida 1 N* dan ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform dan uapkan sampai volume lebih kurang 10 ml. Tambahkan 40 ml *asam*

asetat glasial P dan lakukan titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV menggunakan biru oraset B LP sebagai indikator, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 20,90 mg $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KLORPROMAZIN HIDROKLORIDA Chlorpromazine Hydrochloride



2-Kloro-10-[3-(dimetilamino)propil]
Fenotiazina monohidroklorida [69-09-0]
 $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$

BM 355,33

Klorpromazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau agak krem putih; tidak berbau. Warna menjadi gelap karena pengaruh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; tidak larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding Klorpromazin Hidroklorida BPF1; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Klorpromazin Hidroklorida BPF1.

B. Bercak utama yang diperoleh pada uji Fenotiazina teralkilasi lain sesuai dengan R_f dari bercak utama Larutan baku.

C. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi Klorida cara A, B dan C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 195° dan 198°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Fenotiazina teralkilasi lain Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran segar eter P-etil asetat P yang dijenuhkan dengan amonium hidroksida P (1:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah Klorpromazin Hidroklorida BPF1 dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan Larutan baku secara kuantitatif dan bertahap dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

Larutan uji Larutkan 45,0 mg zat dalam 10 ml metanol P.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan uji, Larutan baku dan Enceran larutan baku pada lempeng kromatografi Silika gel P. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak, biarkan merambat hingga lebih kurang 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara selama 20 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Luas dan intensitas tiap bercak selain bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji tidak lebih besar dari bercak Enceran larutan baku (0,5%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, larutkan dalam 75 ml asam asetat glasial P. Tambahkan 10 ml larutan raksa(II) asetat LP, titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV. Tetapkan titik akhir secara potensiometri.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 35,53 mg $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI KLORPROMAZIN HIDROKLORIDA Chlorpromazine Hydrochloride Injection

Injeksi Klorpromazin Hidroklorida adalah larutan steril dari Klorpromazin Hidroklorida dalam Air untuk Injeksi. Tiap ml mengandung Klorpromazin Hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$, tidak kurang dari 23,75 mg dan tidak lebih dari 26,25 mg.

Baku pembanding Klorpromazin Hidroklorida BPF1; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Endotoksin BPF1; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. [Catatan Selama pengujian, lindungi Larutan baku, Larutan uji dan Baku pembanding dari cahaya langsung, atau gunakan

peralatan kaca aktinik rendah. Segera lakukan pengujian.]

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran segar eter *P-etil asetat P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* (1:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPF1* dalam enceran *metanol P* (9 dalam 10) hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan uji Pindahkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg klorpromazin hidroklorida ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dan berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara selama 20 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan dari *Larutan baku*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,4 dan 5,4.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 6,9 unit Endotoksin FI per mg klorpromazin hidroklorida.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Klorpromazin sulfoksida Tidak lebih dari 5,0%. [Catatan Lakukan pengujian dalam keadaan terlindung cahaya, sedapat mungkin hindarkan penggunaan cahaya buatan.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran segar eter *P-etil asetat P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPF1* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg klorpromazin hidroklorida masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Keringkan dengan menggunakan aliran *nitrogen P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat lebih kurang tiga belas cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas

rambat dan biarkan kering di udara selama 30 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Luas dan intensitas tiap bercak lain, selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPF1* larutkan dalam *asam klorida 0,1 N*, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 8 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan lebih kurang 20 ml air, basakan dengan *amonium hidroksida P*, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 ml eter *P*. Ekstraksi kumpulan ekstrak eter empat kali, tiap kali dengan 25 ml *asam klorida 0,1 N*, kumpulkan ekstrak asam ke dalam labu tentukur 250-ml. Alirkan udara untuk menguapkan sisa eter, tambahkan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm dan 277 nm dalam sel 1 cm. Gunakan *asam klorida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg klorpromazin hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$12,5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{(A_{254} - A_{277})_U}{(A_{254} - A_{277})_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorpromazin Hidroklorida BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; $(A_{254} - A_{277})_U$ dan $(A_{254} - A_{277})_S$ berturut-turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang 254 nm dan 277 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya menggunakan kaca Tipe I, terlindung cahaya.

SIRUP KLOPROMAZIN HIDROKLORIDA Chlorpromazine Hydrochloride Syrup

Sirup *Klorpromazin Hidroklorida* mengandung *Klorpromazin Hidroklorida*, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, tidak kurang dari 190 mg dan tidak lebih dari 210 mg per 100 ml.

Baku pembanding *Klorpromazin Hidroklorida BPF1*; Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [Catatan Lindungi larutan uji dan

larutan baku dari cahaya atau gunakan alat gelas aktinik rendah dan segera lakukan penetapan.]

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran etil asetat P yang dijenuhkan dengan amonium hidroksida P-eter P-metanol P (75:25:20) yang dibuat segar.

Penampak bercak Larutkan 100 mg platina klorida P dalam 10 ml asam klorida 0,1 N, tambahkan 25 ml larutan kalium iodida P (1 dalam 25) dan 0,5 ml asam format P, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Klorpromazin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 20 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125-ml. Tambahkan 10 ml air, 2 ml larutan natrium hidroksida P (1 dalam 2). Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml eter P. Saring kumpulan ekstrak eter melalui natrium sulfat anhidrat P. Uapkan ekstrak eter dengan nitrogen P sampai lebih kurang 5 ml. Pindahkan larutan secara kuantitatif ke dalam tabung sentrifuga 40 ml. Uapkan dengan bantuan aliran nitrogen P pada pemanasan sedang sampai kering. Larutkan residu dalam 100 ml metanol P.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 15 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*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: Harga R_f bercak utama dari Larutan uji sesuai dengan bercak yang diperoleh dari Larutan baku.

B. Encerkan sejumlah volume sirup dengan air volume sama. Larutan memberikan reaksi Klorida seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Klorpromazin sulfoksida Tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran etil asetat P yang dijenuhkan dengan amonium hidroksida P-eter P-metanol P (75:25:20) yang dibuat segar.

Penampak bercak Larutkan 100 mg platina klorida P dalam 10 ml asam klorida 0,1 N, tambahkan 25 ml larutan kalium iodida P (1 dalam 25), 0,5 ml asam format P, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Larutan baku klorpromazin sulfoksida Timbang saksama sejumlah Klorpromazin Hidroklorida BPFI, larutkan dalam larutan asam klorida P (1 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 10,6 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 2 ml hidrogen peroksida P 30% dan panaskan pada suhu 60° selama 10 menit. Dinginkan, encerkan dengan

natrium bisulfid 1 M sampai tanda. Pipet 10 ml larutan, masukkan ke dalam corong pisah 60 ml, tambahkan 2 ml larutan natrium hidroksida P (1 dalam 2), campur. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml eter P. Saring kumpulan ekstrak eter melalui natrium sulfat anhidrat P yang telah dibasahi dengan eter ke dalam Erlenmeyer 250 ml. Uapkan ekstrak hati-hati sampai kering. Larutkan residu dalam 10,0 ml metanol P, jika perlu saring. Tiap ml larutan ini mengandung 1 mg klorpromazin sulfoksida.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 20 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml. Tambahkan 10 ml air dan 2 ml larutan natrium hidroksida P (1 dalam 2). Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 ml eter P. Saring kumpulan ekstrak eter melalui natrium sulfat anhidrat P. Uapkan ekstrak eter dengan bantuan aliran uap nitrogen P sampai lebih kurang 5 ml. Pindahkan larutan secara kuantitatif ke dalam tabung sentrifuga 40 ml. Uapkan dengan bantuan aliran nitrogen P pada pemanasan sedang sampai kering. Larutkan residu dalam 1,0 ml metanol P.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 15 µl Larutan uji dan Larutan baku klorpromazin sulfoksida pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: Harga R_f bercak sekunder dari Larutan uji sesuai dengan bercak dari Larutan baku klorpromazin sulfoksida. Ukuran dan intensitas bercak tidak lebih besar dari bercak Larutan baku klorpromazin sulfoksida.

Penetapan kadar

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 10 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan asam klorida 0,1 N sampai tanda. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Klorpromazin Hidroklorida*, dimulai dengan "Pipet 10 ml larutan."

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Klorpromazin Hidroklorida*.

Prosedur Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm dan 277 nm, menggunakan asam klorida 0,1 N sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg klorpromazin hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, dalam mg, dalam tiap ml sirup yang digunakan dengan rumus :

$$1,25 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{(A_{254} - A_{277})_U}{(A_{254} - A_{277})_S} \right)$$

C adalah kadar Klorpromazin Hidroklorida BPFI dalam µg per ml Larutan baku; V adalah volume dalam ml sirup yang digunakan; $(A_{254}-A_{277})_U$ dan $(A_{254}-A_{277})_S$ berturut-

turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

TABLET KLORPROMAZIN HIDROKLORIDA **Chlorpromazine Hydrochloride Tablet**

Tablet Klorpromazin Hidroklorida mengandung Klorpromazin Hidroklorida, C₁₇H₁₉ClN₂S.HCl, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorpromazin Hidroklorida BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Memenuhi uji *B* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Klorpromazin Hidroklorida*.

B. Digesti sejumlah serbuk tablet setara dengan 25 mg klorpromazin hidroklorida dengan 25 ml air, saring. Larutan memenuhi uji *Identifikasi C* dalam *Klorpromazin Hidroklorida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe 1: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah C₁₇H₁₉ClN₂S.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan Media disolusi, dan serapan larutan baku *Klorpromazin Hidroklorida BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₁₇H₁₉ClN₂S.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Fenotiazina teralkilasi lain Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Penjerap, Larutan baku, Enceran larutan baku dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Fenotiazina teralkilasi lain* dalam *Klorpromazin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat, tambahkan 10 ml *metanol P*, kocok kuat dan sentrifus (jika tablet bersalut gula, cuci lebih dahulu dengan air untuk menghilangkan gula).

Penetapan kadar

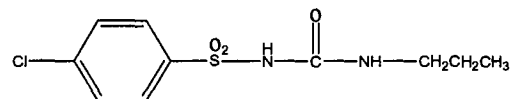
Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan lebih kurang 200 ml air dan 5 ml *asam klorida P*, tutup, kocok selama lebih kurang 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Saring sebagian larutan, buang 50 ml filtrat pertama. Pipet 10 ml filtrat berikutnya, lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Klorpromazin Hidroklorida* mulai dengan: "Pipet 10 ml larutan". Hitung jumlah dalam mg klorpromazin hidroklorida, C₁₇H₁₉ClN₂S.HCl, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$12,5C \left(\frac{(A_{254} - A_{277})_U}{(A_{254} - A_{277})_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorpromazin Hidroklorida BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; (A₂₅₄-A₂₇₇)_U dan (A₂₅₄-A₂₇₇)_S berturut-turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang 254 nm dan 277 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KLORPROPAMIDA **Chlorpropamide**



1-[(*p*-Klorofenil)sulfonyl]-3-propilurea [94-20-2]

C₁₀H₁₃ClN₂O₃S

BM 276,74

Klorpropamida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₁₀H₁₃ClN₂O₃S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; bau lemah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Klorpropamida BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorpropamida BPFi*.

B. Memenuhi *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran metilen klorida P-metanol P-sikloheksan P-Amonium hidroksida P (100:50:30:10).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam aseton P hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Jarak lebur <1021> Antara 126° dan 129°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P dan enceran asam asetat glasial P (1 dalam 100) volume sama. [Catatan asetonitril P tidak boleh lebih dari 50%], saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorpropamida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap 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 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, campur. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ukutan untuk 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 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klorpropamida, C₁₀H₁₃ClN₂O₃S, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorpropamida 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.

TABLET KlorPROPAMIDA Chlorpropamide Tablet

Tablet Klorpropamida mengandung Klorpropamida, C₁₀H₁₃ClN₂O₃S, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorpropamida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klorpropamida dengan 20 ml asam klorida 1 N dan ekstraksi dengan 50 ml kloroform P. Saring fase kloroform melalui kapas yang telah dicuci kloroform P ke dalam gelas piala yang sesuai. Uapkan kloroform di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara kering hingga mengering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam: residu memenuhi uji *Identifikasi* dalam *Klorpropamida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₁₀H₁₃ClN₂O₃S yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan asam klorida 0,1 N dan serapan larutan baku *Klorpropamida BPFI* dalam asam klorida 0,1 N pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 230 nm [Catatan Volume etanol yang digunakan untuk melarutkan *Klorpropamida BPFI* tidak lebih dari 10% dari volume akhir larutan baku.]

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₁₀H₁₃ClN₂O₃S, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klorpropamida*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klorpropamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, kocok dan saring, buang 10 ml filtrat pertama. Pipet 10 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klorpropamida*. Hitung jumlah dalam mg klorpropamida, C₁₀H₁₃ClN₂O₃S, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

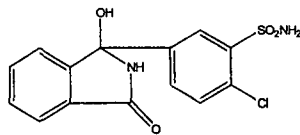
$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klorpropamida 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

KLORTALIDON

Chlorthalidone



2-Kloro-5(1-hidroksi-3-okso-1-isoindolinil)
benzensulfonamida [77-36-1]
 $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$

BM 338,77

Klortalidon mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai putih kekuningan; melebur pada suhu di atas 215° disertai dengan penguraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam eter dan dalam kloroform; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Klortalidon BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klortalidon BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam desikator. [Catatan *Senyawa sejenis A klortalidon adalah asam 4'-kloro-3'-sulfamoil-2-benzofenon karboksilat.*]

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 *Klortalidon BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 100 µg per ml dalam campuran *asam klorida 2 N-metanol P* (1 dalam 50) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klortalidon BPFi*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm berbeda tidak lebih dari 4,0%.

C. Larutkan lebih kurang 50 mg zat dalam 3 ml *asam sulfat P*; terjadi warna kuning terang.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,4%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam, menggunakan 2 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan menggunakan filtrat yang diperoleh dengan mengocok 1,0 g zat dengan 40 ml air selama 5 menit dan saring melalui kertas saring bebas klorida yang sebelumnya telah dicuci dengan air; filtrat menunjukkan kandungan klorida tidak lebih dari 0,50 ml *asam klorida 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis A klortalidon Tidak lebih dari 1,0%; Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali hitung persentase *Senyawa Sejenis A Klortalidon* dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C_R}{C_T} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C_R adalah kadar *Senyawa Sejenis A Klortalidon BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_T adalah kadar klortalidon dalam mg per ml *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak senyawa sejenis A klortalidon terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *amonium fosfat dibasa 0,01 M-metanol P* (3:2), atur pH hingga 5,5±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarkan.

Larutan baku internal Larutkan 2,7-naftalenadiol dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan senyawa sejenis A klortalidon Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klortalidon BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klortalidon BPFi* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 5,0 ml *Larutan baku internal* dan 10,0 ml *Larutan senyawa sejenis A klortalidon*. Encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung klortalidon dan *Senyawa Sejenis A Klortalidon* berturut-turut lebih kurang 0,1 mg dan 1 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 5,0 ml *Larutan baku internal* dan 10,0 ml *metanol P*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *Senyawa Sejenis A Klortalidon*, klortalidon dan baku internal berturut-turut lebih kurang 0,5; 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara klortalidon dan *Senyawa Sejenis A Klortalidon* tidak kurang dari 1,5 dan antara klortalidon dan baku internal tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak klortalidon dan *Senyawa Sejenis A Klortalidon* 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* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klortalidon, C₁₄H₁₁ClN₂O₄S, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Klortalidon BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klortalidon terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET KLORTALIDON

Chlorthalidone Tablet

Tablet Klortalidon mengandung Klortalidon, C₁₄H₁₁ClN₂O₄S, tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 108,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klortalidon BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 100 mg klortalidon, ekstraksi dengan 10 ml *aseton P* di atas tangas uap selama 5 menit. Saring larutan ke dalam gelas piala 50 ml, tambahkan 20 ml air, dan dididihkan di atas tangas uap selama 5 menit, alirkan udara secara hati-hati untuk membebaskan aseton. Dinginkan di atas tangas es, saring dan keringkan hablur pada suhu 105° selama 4 jam: hablur yang diperoleh memenuhi uji *Identifikasi A* pada *Klortalidon*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klortalidon BPFi* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah klortalidon yang terlarut dengan mengukur alikuot, jika perlu encerkan dengan air hingga diperoleh kadar yang sebanding dengan *Larutan baku*, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 70%(Q) C₁₄H₁₁ClN₂O₄S dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Larutan baku internal* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klortalidon*.

Larutan baku Buat seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Klortalidon*, kecuali menggunakan 10,0 ml *metanol P* sebagai pengganti *Larutan senyawa sejenis A klortalidon*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klortalidon, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam lebih kurang 50 ml *metanol P*, kocok selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan lebih kurang 30 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, dan sentrifus selama 10 menit. Pipet 5,0 ml beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 5,0 ml *Larutan baku internal* dan 10,0 ml *metanol P*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara klortalidon dan baku internal tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak klortalidon dan baku internal 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* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif klortalidon dan baku internal berturut-turut 0,8 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg C₁₄H₁₁ClN₂O₄S, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

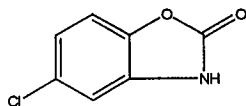
C adalah kadar *Klortalidon BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klortalidon dan baku

internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KLORZOKSAZON

Chlorzoxazone



5-Kloro-2-benzoksazolinon [95-25-0]

$C_7H_4ClNO_2$

BM169,56

Klorzoksazon mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_4ClNO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam isopropil alkohol dan dalam metanol; larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonium hidroksida.

Baku pembanding *Klorzoksazon BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klorzoksazon BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya di tempat dingin dan kering.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorzoksazon BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klorzoksazon BPFi*.

Jarak lebur <1021> Antara 189° dan 194°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *heksan P-dioksan P* (63:37).

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klorzoksazon BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *p-klorofenol P*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan mengering di udara dan amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Ukuran dan intensitas masing-masing bercak selain bercak klorzoksazon *Larutan uji* tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku 1* (0,5%). Masukkan lempeng ke dalam bejana tertutup yang berisi uap iodum: ukuran dan intensitas masing-masing bercak selain bercak klorzoksazon dari *Larutan uji* tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,25%).

Klorin Antara 20,6% dan 21,2% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 10 ml *etanol P* dalam labu yang sesuai. Tambahkan 3,5 g katalisator nikel-aluminium Raney dan refluks. Dinginkan labu dalam tangas es dan tambahkan 75 ml *natrium hidroksida 2,5 N* melalui pendingin. Setelah reaksi selesai, pindahkan tangas es. Setelah 10 menit, panaskan labu hati-hati, naikkan suhu sedikit demi sedikit hingga refluks berlangsung cepat. Setelah 90 menit dari waktu penambahan alkali, hentikan pemanasan, dinginkan dan bilas pendingin dengan air dan tambahkan air bilasan ke dalam labu. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci residu dengan air dan masukkan air cucian ke dalam labu tentukur. Encerkan dengan air sampai tanda. Pindahkan 100,0 ml larutan ke dalam gelas piala, netralkan dan asamkan (gunakan *merah kongo LP* sebagai indikator) dengan penambahan *asam nitrat P* sambil dicampur. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri menggunakan elektrode perak-kalomel.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 3,545 mg Cl

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorzoksazon BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 µg 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. Pindahkan 4,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 282 nm dalam sel 1-cm. Gunakan metanol P sebagai blanko. Hitung jumlah dalam mg klorzoksazon, $C_7H_4ClNO_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2,5C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Klorzoksazon BPFi dalam μg per ml Larutan baku; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET Klorzoksazon Chlorzoxazone Tablet

Tablet Klorzoksazon mengandung Klorzoksazon, $C_7H_4ClNO_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Klorzoksazon BPFi; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klorzoksazon, dispersikan dalam 100 ml metanol P, kocok selama 15 menit dan saring. Pipet 2 ml filtrat, ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan metanol P sampai tanda: spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Klorzoksazon BPFi.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti diperoleh pada Penetapan kadar.

Disolusi <1231>[Catatan Gunakan bejana 2 liter.]

Media disolusi: 1800 ml dapar fosfat pH 8,0

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_4ClNO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan Media disolusi dan serapan larutan baku Klorzoksazon BPFi dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_7H_4ClNO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan asam asetat 1% Encerkan 10,0 ml asam asetat glasial P dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P-asam asetat glasial P (70:30:1). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah fenasetin, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Klorzoksazon BPFi larutkan dan encerkan dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml Larutan baku persediaan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 10 ml Larutan baku internal, encerkan dengan Larutan asam asetat 1% sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah p-klorofenol P, larutkan dalam asetonitril P hingga kadar lebih kurang 8,5 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 4 ml Larutan baku persediaan dan 10 ml Larutan baku internal, encerkan dengan Larutan asam asetat 1% sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 125 mg klorzoksazon, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 70 ml asetonitril P dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit. Encerkan dengan asetonitril P sampai tanda. Saring larutan, buang 10 ml filtrat pertama. Pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 10,0 ml Larutan baku internal, encerkan dengan Larutan asam asetat 1% sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif fenasetin, klorzoksazon dan p-klorofenol P masing-masing berturut-turut lebih kurang dari 0,7; 1,0; dan 1,2; resolusi, R, antara puncak klorzoksazon dan p-klorofenol P tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

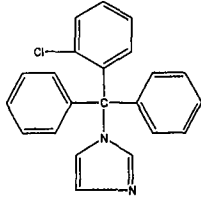
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klorzoksazon, $C_7H_4ClNO_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Klorzoksazon BPFi dalam mg per ml Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klorzoksazon terhadap fenasetin dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLOTRIMAZOL
Clotrimazole



1-(o-Kloro- α - α -difenilbenzil)imidazol [23593-75-1]
C₂₂H₁₇ClN₂ BM 344,84

Klotrimazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₂H₁₇ClN₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian serbuk hablur; putih sampai kuning pucat. Melebur pada suhu lebih kurang 142°, disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam metanol, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam etanol.

Baku pembanding Klotrimazol BPF1; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPF1; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Imidazol BPF1; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [Catatan Senyawa sejenis A klotrimazol adalah (o-klorofenil)difenilmetanol.]

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 Klotrimazol BPF1.

B. Memenuhi Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>. Lakukan penetapan menggunakan larutan mengandung lebih kurang 20 mg per ml dalam kloroform P sebagai larutan uji. Gunakan fase gerak campuran xilena P- n-propanol P-amonium hidrosida P (180:20:1).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Imidazol Tidak lebih dari 0,5%; lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran metanol P-kloroform P (3:2).

Larutan baku Timbang sejumlah Imidazol BPF1 larutkan dan encerkan dengan kloroform P hingga kadar 500 µg per ml.

Larutan uji Timbang 500 mg zat, larutkan dalam 5,0 ml kloroform P.

Prosedur Totolkan masing-masing 5 µl Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Biarkan totolan mengering, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara selama 5 menit, tempatkan lempeng dalam bejana tertutup berisi cawan dengan 100 g iodum P, biarkan selama lebih kurang 60 menit. Angkat lempeng dan amati kromatogram: bercak warna cokelat yang diperoleh dari Larutan uji pada R_f yang sesuai dengan bercak utama Larutan baku tidak lebih besar dalam ukuran atau intensitas dari pada bercak utama Larutan baku.

Senyawa sejenis A klotrimazol Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kalium fosfat dibasa, Fase gerak, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12,5 mg Senyawa sejenis A Klotrimazol BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam 10 ml metanol P, tambahkan 6,25 ml Larutan kalium fosfat dibasa dan encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Enceran larutan baku Masukkan 5,0 ml Larutan baku ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan uji Gunakan Larutan uji seperti tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Enceran larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A klotrimazol dalam contoh yang digunakan dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Senyawa sejenis A Klotrimazol BPF1 dalam mg per ml Enceran larutan baku; W adalah bobot dalam mg klotrimazol yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A klotrimazol dalam Larutan uji dan Enceran larutan baku.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kalium fosfat dibasa Larutkan 4,35 g kalium fosfat dibasa P dalam air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan kalium fosfat dibasa* (3:1), saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,2 µm atau lebih halus dan awadarakan. Perbandingan volume dapat disesuaikan untuk memperoleh resolusi yang dikehendaki.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 33 mg testosteron propionat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dalam 125 ml *metanol P*, tambahkan 50 ml *Larutan kalium fosfat dibasa*, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Klotrimazol BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 25 ml *metanol P*, tambahkan 12,5 ml *Larutan kalium fosfat dibasa*, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Enceran larutan baku Masukkan 10,0 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Masukkan 3 ml *Larutan baku* dan 5 ml *Larutan baku Senyawa sejenis A Klotrimazol BPFi* (pada penetapan senyawa sejenis A klotrimazol) ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam 5 ml *metanol P*, tambahkan 2,5 ml *Larutan kalium fosfat dibasa*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Enceran larutan uji Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 4,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan *Enceran larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak klotrimazol dan senyawa sejenis A klotrimazol tidak kurang dari 1,9 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Enceran larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif senyawa sejenis A klotrimazol, klotrimazol dan testosteron propionat masing-masing adalah lebih kurang 0,7; 1,0 dan 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klotrimazol $C_{22}H_{17}ClN_2$, yang digunakan pada pembuatan *Enceran larutan uji* dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Klotrimazol BPFi* dalam mg per ml *Enceran larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klotrimazol terhadap

testosteron propionat dalam *Enceran larutan uji* dan *Enceran larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KRIM KLOTTRIMAZOL Clotrimazol Cream

Krim Klotrimazol mengandung Klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klotrimazol BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [*Catatan Senyawa sejenis A klotrimazol adalah (o-klorofenil) difenilmetanol.*]

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran 200 ml *eter P* dan 25 ml *amonium hidrosida P*.

Larutan uji Masukkan sejumlah krim setara dengan lebih kurang 5 mg klotrimazol ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, tambahkan 5 ml *kloroform P*, kocok, sentrifus hingga diperoleh larutan yang jernih.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klotrimazol BPFi* dalam *kloroform P* hingga kadar 1 mg per ml.

Penampak bercak Larutkan 3 g *bismut subnitrat P* dan 30 g *kalium iodida P* dalam 10 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 4), encerkan dengan air hingga 100 ml. Encerkan 10 ml larutan ini dan 5 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 4) dengan air hingga 200 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* yang telah dijenuhkan selama 2 jam. Eluasi sehingga merambat sampai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: bercak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* berwarna jingga.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kalium fosfat dibasa dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klotrimazol*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah testosteron propionat, larutkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,07 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Klotrimazol BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda.

Enceran larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku* dan 10 ml *Larutan baku internal*, campur.

Larutan resolusi Timbang sejumlah *Senyawa sejenis A Klotrimazol BPF1*, larutkan dalam *etanol mutlak P* sehingga kadar lebih kurang 0,12 mg per ml. Campur 7 ml larutan ini dengan 1 ml *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 10 mg klotrimazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup putar 50 ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*. Panaskan di dalam tangas air pada suhu 50° selama 5 menit sambil sesekali dikocok. Angkat tabung, kocok kuat selama 5 menit, dinginkan dalam tangas es metanol selama 15 menit, dan segera sentrifus. Pindahkan beningan ke dalam tabung reaksi. Tambahkan 10,0 ml *etanol mutlak P* pada residu dalam tabung sentrifuga, ulangi ekstraksi mulai dari "Panaskan di dalam tangas air pada suhu 50°". Pindahkan beningan ke dalam tabung yang berisi beningan hasil penyarian pertama. Gunakan larutan ini sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom pelindung 6 cm x 2,1 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 10 µm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan *Enceran larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak senyawa sejenis A klotrimazol dan klotrimazol tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Enceran larutan baku* tidak lebih dari 2,0%; waktu retensi relatif senyawa sejenis A klotrimazol, klotrimazol dan testosteron propionat berturut-turut adalah lebih kurang 0,9; 1,0 dan 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, C₂₂H₁₇ClN₂, dalam tiap g krim yang digunakan dengan rumus:

$$20 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Klotrimazol BPF1* dalam mg per ml *Enceran larutan baku*; W adalah bobot krim yang digunakan dalam g; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klotrimazol terhadap testosteron propionat dalam *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau wadah tertutup rapat, pada suhu antara 2° dan 30°.

LARUTAN TOPIKAL KLOTTRIMAZOL Clotrimazol Topical Solution

Larutan Topikal Klotrimazol adalah larutan Klotrimazol dalam pelarut hidrofil bukan air yang sesuai. Mengandung klotrimazol, C₂₂H₁₇ClN₂, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klotrimazol BPF1*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [*Catatan Senyawa sejenis A klotrimazol adalah (o-klorofenil) difenilmetanol.*]

Identifikasi Masukkan sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 10 mg klotrimazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir 50 ml, tambahkan 5 ml larutan *amonium hidroksida P* (1 dalam 100) dan 10 ml *kloroform P*. Kocok kuat, sentrifus hingga fase kloroform jernih. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Krim Klotrimazol*.

Penetapan kadar

Larutan kalium fosfat dibasa, Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Krim Klotrimazol*.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 66 mg testosteron propionat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 75 ml *metanol P*, encerkan dengan *Larutan kalium fosfat dibasa* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Klotrimazol BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Masukkan 12 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 4 ml *Larutan kalium fosfat dibasa* dan 3 ml *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan topikal setara dengan lebih kurang 50 mg klotrimazol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* 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 klotrimazol, C₂₂H₁₇ClN₂, dalam tiap ml larutan topikal yang digunakan dengan rumus:

$$50 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Klotrimazol BPHI dalam mg per ml Larutan baku; V adalah volume dalam ml larutan topikal yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klotrimazol terhadap testosteron propionat dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 2° dan 30°.

TABLET VAGINAL KLOTRIMAZOL Clotrimazole Vaginal Tablet

Tablet Vaginal Klotrimazol mengandung Klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Klotrimazol BPHI; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPHI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. [Catatan Senyawa sejenis A klotrimazol adalah (o-klorofenil) difenilmetanol.]

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klotrimazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat ulir 50 ml. Tambahkan 10 ml kloroform P, kocok kuat selama 2 menit, sentrifus untuk menjernihkan. [Catatan Beningan dapat agak keruh.] Lakukan seperti tertera pada Identifikasi dalam Krim Klotrimazol, kecuali gunakan Larutan baku dalam kloroform P yang mengandung 5 mg per ml.

Waktu hancur <125> Tidak lebih dari 20 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan kalium fosfat dibasa, Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Krim Klotrimazol.

Larutan baku internal, Larutan baku dan Larutan resolusi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Larutan Topikal Klotrimazol.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klotrimazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir 50 ml, tambahkan 10,0 ml Larutan baku internal dan 15 ml Fase gerak, goyang selama 15 menit dan sentrifus selama 10 menit. Masukkan beningan ke dalam labu tentukur 100-ml menggunakan alat suntik yang sesuai. Bilas alas suntik dengan 25 ml Fase gerak, tambahkan bilasan ke dalam tabung sentrifuga, goyang selama 15 menit dan sentrifus selama 10 menit. Masukkan beningan ke dalam labu tentukur yang sama menggunakan alat suntik yang sesuai. Bilas alat suntik

dengan 25 ml Fase gerak, tambahkan bilasan ke dalam labu tentukur yang sama dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

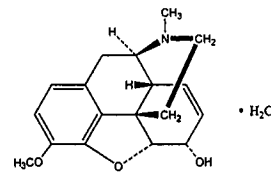
Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus :

$$100 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Klotrimazol BPHI dalam mg per ml Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klotrimazol terhadap testosteron dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KODEIN Codeine



7,8-Didehidro-4,5-epoksi-3-metoksi-17-metilmorfinan 6-ol monohidrat [6059-47-8]

$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$

BM 317,38

Anhidrat [76-57-3]

BM 299,37

Kodein mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{18}H_{21}NO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam air mendidih dan dalam eter; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding Kodein BPHI.

Identifikasi Uji A dapat diabaikan jika dilakukan uji B, C, D dan Jarak lebur. Uji B, C dan D dapat diabaikan jika dilakukan Uji A dan Jarak lebur.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Kodein BPHI.

B. Pada 2 ml larutan 0,5% tambahkan 50 ml air, 10 ml natrium hidroksida 1 N dan encerkan dengan air sampai 100 ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan pada panjang gelombang antara 250-350 nm menunjukkan

maksimum hanya pada 284 nm seperti pada Kodein BPFI. Serapan jenis pada 284 nm lebih kurang 50.

C. Panaskan 10 mg zat dengan campuran 1 ml asam sulfat P dan 0,05 ml larutan besi(III) klorida heksahidrat P 1,3% di atas tangas air: terjadi warna biru yang berubah menjadi merah pada penambahan 0,05 ml asam nitrat P.

D. Memenuhi reaksi alkaloid.

Jarak lebur <1021> 155° - 159°.

pH <1071> Lebih besar dari 9; lakukan penetapan menggunakan larutan 0,5%.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 0,50% dalam air bebas karbondioksida P.

Warna dan Akromisitas <1291> Metode III Larutan tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan larutan 0,50% dalam air bebas karbon dioksida P.

Rotasi jenis <1081> Antara -142° dan -146°; lakukan penetapan menggunakan larutan 2% dalam etanol P.

Susut pengeringan <1121> Antara 5,0% dan 6,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100°-105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Metode II Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Alkaloid asing Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran etanol mutlak P-sikloheksan P-amonium hidroksida P (72:30:6).

Larutan 1 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam etanol mutlak P hingga kadar 4%.

Larutan 2 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam etanol mutlak P hingga kadar 0,06%.

Larutan 3 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam etanol mutlak P hingga kadar 0,04%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan 1, Larutan 2 dan Larutan 3 pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng silika gel P. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan semprot lempeng dengan kalium iodobismutat asetat LP. Bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari Larutan 1 tidak lebih intensif dari bercak Larutan 2, dan tidak lebih dari satu bercak yang mempunyai R_f lebih tinggi dari bercak utama, lebih intensif dari bercak Larutan 3.

Morfin Lebih kurang 0,13%; lakukan penetapan seperti tertera pada Warna dan Akromisitas <1291> Metode III dengan melarutkan 100 mg zat dalam asam klorida 0,1 N secukupnya hingga diperoleh 5 ml larutan, tambahkan 2 ml larutan natrium nitrit P 1% biarkan selama 15 menit

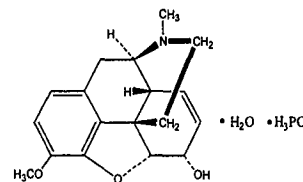
dan tambahkan 3 ml amonium hidroksida 6 N. Warna larutan tidak lebih intensif dari Larutan padanan U4.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 10 ml asam asetat glasial P dan tambahkan 20 ml 1,4-dioksan P. Titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV menggunakan indikator kristal violet LP. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam peklorat 0,1 N setara dengan 29,9 mg C₁₈H₂₁NO₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

KODEIN FOSFAT Codeine Phosphate



7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-3-metoksi-17-metil morfinan-6α-ol fosfat (1:1) (garam) hemihidrat [41444-62-6]
C₁₈H₂₁NO₃·H₃PO₄·½H₂O BM 406,37
Anhidrat [52-28-8] BM 397,36

Kodein Fosfat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,5% C₁₈H₂₁NO₃·H₃PO₄, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur berbentuk jarum, halus; putih atau serbuk hablur putih; tidak berbau; peka terhadap cahaya; larutannya bersifat asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air panas; sukar larut dalam etanol tetapi akan lebih larut dalam etanol mendidih.

Baku pembanding Kodein Fosfat BPFI, bentuk hemihidrat dari kodein fosfat; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 18 jam dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Kodein Fosfat BPFI.

B. Netralkan larutan (1 dalam 50) tambahkan amonium hidroksida 6 N, tambahkan perak nitrat LP; terbentuk endapan kuning perak fosfat yang larut dalam asam nitrat 2 N dan dalam amonium hidroksida 6 N.

Keasaman Larutkan 100 mg zat dalam 20 ml air, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,010 N* sampai pH 5,4 menggunakan pH meter: diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml *natrium hidroksida 0,010 N*.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 3,0%.

Klorida Pada 10 ml larutan (1 dalam 100) yang telah diasamkan dengan *asam nitrat P*, tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP*: tidak segera terjadi opalesensi.

Sulfat Pada 10 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan beberapa tetes *barium klorida LP*: tidak segera terjadi kekeruhan.

Morfin Larutkan lebih kurang 50 mg *kalium heksasianoferrat(III) P* dalam 10 ml air, tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP* dan 1 ml larutan kodein fosfat (1 dalam 100): tidak segera terjadi warna biru.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Campuran *asam klorida 0,01 N-etanol mutlak P* (4:1).

Fase gerak Buat campuran *etanol mutlak P-sikloheksan P-amonium hidroksida P* (72:30:6).

Larutan A Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 40 mg per ml.

Larutan B Encerkan 2,0 ml *Larutan A* dengan *Pelarut* hingga 100,0 ml.

Larutan C Encerkan 1,0 ml *Larutan A* dengan *Pelarut* hingga 100,0 ml.

Penampak bercak Campur 3 ml larutan *asam kloroplatinat P* (1 dalam 10) dengan 97 ml air, dilanjutkan dengan penambahan 100 ml larutan *kalium iodida P* (6 dalam 100).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan A*, *Larutan B* dan *Larutan C* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, amati kromatogram: dari *Larutan A* tidak ada bercak kecuali bercak utama dan bercak pada titik penolatan yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan B* (2%); jika ada bercak lain maka tidak lebih dari satu bercak dengan R_f lebih besar dari bercak utama *Larutan C* (1%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan sebentar agar larut. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 39,74 mg $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET KODEIN FOSFAT Codeine Phosphate Tablet

Tablet Kodein Fosfat mengandung Kodein Fosfat, $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Kodein Fosfat BPF1, merupakan bentuk hemihidrat dari kodein fosfat. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Digesti sejumlah serbuk tablet, setara dengan 100 mg kodein fosfat, dengan 15 ml air dan 5 ml *asam sulfat 2 N* selama 1 jam. Saring jika perlu dan cuci residu yang tidak larut dengan sedikit air. Basakan filtrat dengan *amonium hidroksida 6 N*. Ekstraksi beberapa kali dengan 10 ml *kloroform P*, uapkan ekstrak kloroform di atas tangas uap sampai kering, dan keringkan pada 80° selama 4 jam, lakukan penetapan spektrum inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kodein Fosfat BPF1*.

B. Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kodein fosfat, ditambahkan 100 ml air dan 2 tetes *asam sulfat 2 N*. Digesti dengan pengocokan sesering mungkin, selama 15 menit dan saring. Netralkan 5 ml filtrat dengan *amonium hidroksida 6 N*, dan tambahkan *perak nitrat LP*: terbentuk endapan kuning dari perak fosfat, dan endapan akan larut dalam *asam nitrat encer P* dan *amonium hidroksida 6 N*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Kodein Fosfat BPF1* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk Keseragaman Kandungan

Larutan uji Masukkan 1 tablet yang sebelumnya telah digerus atau diserbuk haluskan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml air, kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring jika perlu, buang 20 ml filtrat pertama. Pindahkan sejumlah volume filtrat yang setara dengan lebih kurang 6 mg kodein fosfat ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 2 ml *asam klorida 3 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Larutkan Kodein Fosfat BPHI dalam asam klorida 0,1 N dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan pelarut yang sama hingga diperoleh Larutan baku dengan kadar lebih kurang 120 µg per ml. Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm, menggunakan sel 1-cm dengan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg kodein fosfat, $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ pada zat uji dengan rumus:

$$2,5 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right) \left(\frac{406,37}{397,37} \right)$$

C adalah kadar Kodein Fosfat BPHI dalam µg per ml Larutan baku; V adalah volume dalam ml Larutan uji; A_U dan A_S adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku; 406,37 dan 397,37 adalah berat molekul dari kodein fosfat hemihidrat dan kodein fosfat anhidrat.

Batas morfin 1 ml filtrat dari uji Identifikasi cara B memenuhi syarat Batas morfin seperti tertera pada Kodein fosfat.

Penetapan kadar Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara lebih kurang 150 mg kodein fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 20 ml asam sulfat 0,5 N dan kocok campuran sesekali selama 2 jam. Tambahkan air sampai tanda, dan saring melalui penyaring krusibel. Masukkan sejumlah volume filtrat yang setara dengan tidak kurang dari 75 mg kodein fosfat ke dalam corong pisah, basakan dengan amonium hidroksida 6 N, dan ekstraksi beberapa kali dengan 15 ml kloroform P untuk mendapatkan total alkaloid. Uapkan campuran larutan kloroform pada penangas uap sampai mendekati kering. Larutkan residu dengan lebih kurang 2 ml metanol P, panaskan, jika perlu tambahkan merah metil LP, dan titrasi dengan asam sulfat 0,02 N LV sampai warna merah muda pucat. Tambahkan lebih kurang 40 ml air bebas karbondioksida P dan lanjutkan titrasi dengan asam sulfat 0,02 N LV.

Tiap ml asam sulfat 0,02N
setara dengan 8,128 mg $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Wadah dan penyimpanan. Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KODEIN HIDROKLORIDA

Codeine Hydrochloride

7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-3-metoksi-17-metil morfinan-6α-ol hidroklorida dihidrat [1422-07-7]
 $C_{18}H_{22}ClNO_3 \cdot 2H_2O$ BM 371,9

Kodein Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{18}H_{22}ClNO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur kecil tidak berwarna atau serbuk hablur putih.

Kelarutan Larut dalam air; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding Kodein Hidroklorida BPHI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Kodein Hidroklorida BPHI.

B. Pada 50 ml larutan 0,04% tambahkan 10 ml natrium hidroksida 1 M dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan pada panjang gelombang antara 230-350 nm, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 284 nm dengan serapan lebih kurang 0,88.

C. Menunjukkan reaksi Klorida cara A seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Keasaman-kebasaan Pada 10 ml larutan 2% tambahkan 0,05 ml merah metil LP: diperlukan tidak lebih dari 0,2 ml natrium hidroksida 0,02 N LV atau 0,2 ml asam klorida 0,2 N LV untuk mengubah warna larutan.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0%.

Warna dan Akromisitas <1291> Metode III Warna larutan tidak lebih intensif dari Larutan padanan W6; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0%.

Rotasi jenis <1081> -116° - 120°; lakukan penetapan menggunakan larutan 2%.

Sisa pemijaran <301> Metode II Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Sulfat Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Gunakan 15,0 ml larutan 1,0%

Larutan sulfat-etanol Encerkan 1,0 ml larutan kalium sulfat P 0,181% dalam etanol P 30% di dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan etanol P 30% sampai tanda (10 bpj SO_4).

Larutan pembanding Gunakan 15,0 ml Larutan sulfat-etanol.

Prosedur Pada dua tabung reaksi 20 ml tambahkan masing-masing 1 ml larutan barium klorida P 25,0% dan 1,5 ml Larutan sulfat-etanol, kocok dan biarkan selama 1 menit. Pada tabung reaksi pertama tambahkan Larutan uji dan 0,5 ml asam asetat 5 N. Pada tabung reaksi kedua tambahkan 15,0 ml Larutan pembanding dan 0,5 ml asam asetat 5 N: setelah 5 menit, opalesensi pada Larutan uji tidak lebih kuat dari Larutan pembanding.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etanol mutlak P-sikloheksan P-amonium hidroksida P* (72:30:6)

Pelarut Campuran *asam klorida 0,01 N* dan *etanol mutlak P* (4:1)

Larutan 1 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 5,0%.

Larutan 2 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,075%.

Larutan 3 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,05%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan 1*, *Larutan 2* dan *Larutan 3* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi lempeng *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan semprot lempeng dengan *kaliun iodobismutat asetat LP*; bercak lain selain bercak utama, yang diperoleh dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2* dan tidak lebih dari satu bercak tersebut dengan harga R_f lebih tinggi dari bercak utama lebih intensif dari bercak *Larutan 3*.

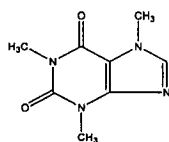
Morfin Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291> *Metode II* dengan melarutkan 100 mg zat dalam *asam klorida 0,1 N* secukupnya hingga diperoleh 5 ml larutan, tambahkan 2 ml larutan *natrium nitrit P 1%*, biarkan selama 15 menit dan tambahkan 3 ml *amonium hidroksida 6 N*; warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan U4*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam campuran 10 ml *asam asetat glasial P* dan 20 ml *1,4-dioksan P*. Tambahkan 7 ml *raksa(II) asetat LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV* dan tentukan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 33,58 mg $C_{18}H_{21}ClNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

KOFEIN Caffeine



1,3,7-Trimetilxantin [58-08-2]
 $C_8H_{10}N_4O_2$ (anhidrat)
Monohidrat [5743-12-4]

BM 194,19
BM 212,21

Kofein berbentuk anhidrat atau hidrat yang mengandung satu molekul air. Mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_{10}N_4O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih, bentuk jarum mengkilat, biasanya menggumpal; tidak berbau; rasa pahit; larutan bersifat netral terhadap kertas lakmus; bentuk hidratnya mengembang di udara.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; mudah larut dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Kofein BPF1*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kofein BPF1*.

B. Waktu retensi puncak kofein pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpi.

Air <1031> *Metode III* Tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk anhidrat dan tidak lebih dari 8,5% untuk bentuk hidrat; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang saksama lebih kurang 1,64 g *natrium asetat anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-ml, larutkan dan encerkan dengan air

sampai tanda. Pindahkan 1910 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 2000-ml, tambahkan 50 ml *asetonitril P* dan 40 ml *tetrahidrofur*an *P*, campur. Atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, campur, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 2 mg teofilin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *Fase gerak*, kocok dan jika perlu sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Kofein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5 ml *Larutan kesesuaian sistem* dan 10 ml *Fase gerak*, kocok, dan jika perlu sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur, dan saring.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml *Fase gerak*, kocok dan jika perlu sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk teofilin dan kofein berturut-turut lebih kurang 0,69 dan 1,0; resolusi, *R*, antara teofilin dan kofein tidak kurang dari 6,0; faktor ikutan setiap puncak yang teridentifikasi 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 kofein. Hitung jumlah dalam mg kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kofein BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kofein dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan kofein hidrat dalam wadah tertutup rapat dan kofein anhidrat dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan bentuk anhidrat atau hidrat.

INJEKSI KOFEIN SITRAT Caffeine Citrate Injection

Injeksi Kofein Sitrat adalah larutan steril mengandung Kofein dan Asam Sitrat dalam air untuk injeksi. Mengandung kofein sitrat, $C_{14}H_{18}N_4O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Tidak boleh mengandung bakteriostatik atau pengawet lain.

Baku pembanding *Kofein BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, 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 *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

C. Masukkan lebih kurang 4 g *kalium iodida P* ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 ml air, kocok sampai kalium iodida larut. Masukkan 2 g *iodum P* ke dalam labu tentukur, kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5 tetes larutan yang diperoleh ke dalam tabung sentrifuga 25 ml yang mengandung 5,0 ml injeksi, campur. Tambahkan 0,5 ml *larutan asam klorida 2,0 M*, campur; terbentuk endapan cokelat yang larut pada penetralan dengan 0,5 ml *natrium hidroksida LP*.

Warna dan kejernihan Masukkan sejumlah injeksi ke dalam tabung reaksi kaca bening, amati larutan secara visual pada daerah dengan cahaya cukup baik: larutan tidak berwarna, tidak keruh, tidak ada endapan dan bebas kabut.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mg kofein.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Penyaring Membran dalam Uji Sterilitas Produk*.

pH <1071> Antara 4,2 dan 5,2.

Bahan partikulat <751> Tidak lebih dari 150 partikel yang sama dengan atau lebih besar dari 10 µm, dan tidak lebih dari 25 partikel yang sama dengan atau lebih besar dari 25 µm.

Senyawa sejenis Masing-masing senyawa sejenis tidak lebih dari 0,10%; total cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan teofilin, Larutan baku dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Masukkan 2,5 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: puncak teofilin menghasilkan respons puncak yang dapat dibedakan waktu retensinya.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam injeksi dengan rumus:

$$100 F \left(\frac{386,31}{194,19} \right) \left(\frac{C_s}{C_w} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif setara 0,878 untuk teobromin pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,4; setara 1,10 untuk paraxantin pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,6; setara 0,905 untuk teofilin pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,7 dan setara 1,0 untuk senyawa sejenis lain; 386,31 dan 194,19 berturut-turut adalah bobot molekul kofein sitrat dan kofein; *C_s* adalah kadar *Kofein BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_w* adalah kadar kofein sitrat dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons kofein dari *Larutan baku*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *natrium asetat* 0,01 M - *asetonitril P-tetrahidrofuran P* (191:5:4). Atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan teofilin Timbang saksama sejumlah teofilin, larutkan dalam air, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Kofein BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Tambahkan 5 ml *Larutan teofilin*, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg kofein, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui penyaring membran poliviniliden difluorida atau membran yang setara dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi untuk teofilin dan kofein berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara teofilin dan kofein tidak kurang dari 6,0; faktor ikutan ditentukan dari puncak teofilin dan kofein tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang ditentukan dari puncak kofein 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 kofein. Hitung jumlah dalam mg kofein sitrat, C₁₄H₁₈N₄O₉, dalam volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$250 C \left(\frac{386,31}{194,19} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Kofein BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; 386,31 dan 194,19 berturut-turut adalah bobot molekul kofein sitrat dan kofein; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, dari kaca Tipe I, tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 15° dan 30°.

KOKAIN HIDROKLORIDA Cocaine Hydrochloride

Metil3β-hidroksi-1αH,5αH-tropan-2β-karboksilat, benzoate(ester)hidroksida [53-21-4]

C₁₇H₂₁NO₄.HCl

BM 339,82

Kokain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₇H₂₁NO₄.HCl dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, mudah larut dalam etanol; larut dalam kloroform dan dalam gliserin; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Kokain Hidroklorida BPFi*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, menggunakan *natrium karbonat LP* sebagai pengganti *natrium hidroksida 1 N*.

B. Ke dalam 5 ml larutan (1 dalam 50) tambahkan 5 tetes larutan *kromium trioksida P* (1 dalam 20): terbentuk endapan kuning yang segera larut kembali jika dikocok perlahan-lahan. Tambahkan 1 ml *asam klorida P*: terbentuk hablur jingga yang mantap.

C. Ke dalam larutan lebih kurang 10 mg zat dalam 2 tetes air tambahkan 1 ml kalium permanganat 0,1 N: terbentuk hablur ungu, kelihatan ungu kecoklatan bila dikumpulkan pada penyaring, dan mempunyai sifat khas, berkelompok membentuk hablur merah ungu dilihat di bawah mikroskop dengan perbesaran lemah.

D. Menunjukkan reaksi Klorida seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -71° dan -73° ; dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan di atas silika gel P selama 3 jam; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung setara 200 mg per 10 ml.

Keasaman Larutkan 500 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 1 tetes merah metil LP dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,020 N LV: diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml hingga menjadi warna kuning.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan diatas silika gel P selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 ml asam sulfat LP: warna larutan tidak lebih intensif dari Larutan padanan F.

Kokain-sinamil dan zat mereduksi lainnya Ke dalam 5 ml larutan zat (1 dalam 50) tambahkan 0,3 ml asam sulfat 1 N dan 0,10 ml kalium permanganat 0,10 N: terjadi warna ungu yang tidak hilang dalam dalam waktu 30 menit.

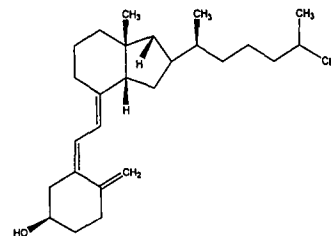
Kokain-isoatropil Encerkan 5 ml larutan zat (1 dalam 50) dengan 80 ml air dalam gelas piala, tambahkan 0,2 ml amonium hidroksida 6 N, aduk kuat selama 5 menit, dan sesekali gores dinding sebelah dalam gelas piala dengan batang pengaduk: terbentuk hablur kokain dan beningan jernih.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 40 ml asam asetat glasial P dan 10 ml raksa(III) asetat LP. Tambahkan 2 tetes merah kuinaldin LP dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 33,98 mg $C_{12}H_{21}NO_4.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KOLEKALSIFEROL Cholecalciferol



(3β,5Z,7E)-kolekalsiferol [67-97-0]
 $C_{27}H_{44}O$

BM 384,64

Kolekalsiferol mengandungi tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{44}O$.

Pemerian Hablur putih; tidak berbau. Dipengaruhi oleh udara dan cahaya. Melebur pada suhu lebih kurang 85° .

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam minyak lemak.

Baku pembeding Kolekalsiferol BPF1; simpan di tempat dingin, terlindung cahaya; biarkan mencapai suhu ruang sebelum ampul dibuka. Gunakan secukupnya, buang sisa yang tidak digunakan. Vitamin D untuk kesesuaian sistem pada Penetapan kadar BPF1; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Biarkan mencapai suhu ruang sebelum ampul dibuka. Pindahkan isi yang tidak diperlukan dari ampul ke dalam wadah yang tertutup rapat, simpan di bawah nitrogen P di tempat sejuk dan gelap.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Kolekalsiferol BPF1 pada rentang antara 2 - 12 μm .

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 μg per ml dalam etanol P menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada Kolekalsiferol BPF1; serapan masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan 0,5 mg zat dalam kloroform P, tambahkan 0,3 ml asetat anhidrida P dan 0,1 ml asam sulfat P, kocok kuat: terjadi warna merah terang dan cepat berubah menjadi hijau melalui violet dan biru.

D. Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Campuran sikloheksan P-dietil eter P (50:50).

Penampak bercak Buat larutan asetil klorida P (1 dalam 50) dalam antimon triklorida LP.

Larutan baku Larutkan Kolekalsiferol BPF1 dalam larutan squalen (1 dalam 100) dalam kloroform P yang dibuat segar dan tanpa pemanasan hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Larutan uji Larutkan zat dalam larutan squalen (1 dalam 100) dalam kloroform P yang dibuat segar dan tanpa pemanasan hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan baku dan Larutan uji pada jarak 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Lakukan proses selanjutnya di tempat gelap. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak dan biarkan merambat hingga 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara dan semprot lempeng dengan Penampak bercak: harga R_f bercak berwarna jingga kekuningan (kolekalsiferol) dari Larutan uji sama dengan harga R_f bercak Larutan baku dan jika terdapat bercak violet di bawah bercak kolekalsiferol adalah 7-dehidrokolesterol.

Rotasi jenis <1081> Antara +105° dan +112°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per ml dalam etanol P. Buat larutan segar dengan menggunakan kolekalsiferol dari wadah yang dibuka tidak lebih dari 30 menit dan tetapkan rotasi dalam waktu 30 menit setelah pembuatan larutan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Heksan dehidrat Buat kolom kromatografi dengan menggunakan tabung kromatografi berdiameter 8 cm, panjang 60 cm, dengan 500 g tanah silika untuk kromatografi P ukuran 50-250 µm yang telah diaktifkan dengan pemanasan pada suhu 150° selama 4 jam. Lakukan dengan cara Kromatografi kolom adsorpsi seperti tertera pada Kromatografi <931>. Alirkan 500 ml heksan P melalui kolom, kumpulkan eluat dalam labu bersumbat kaca.

Fase gerak Buat larutan *n*-amil alkohol P dalam Heksan dehidrat (3 dalam 1000). Perbandingan komponen dan laju alir dapat bervariasi untuk memenuhi persyaratan kesesuaian sistem.

Larutan baku [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah dan buat larutan segar setiap hari.] Timbang saksama lebih kurang 30 mg Kolekalsiferol BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam toluen P tanpa pemanasan, tambahkan toluen P sampai tanda. Pipet 10,0 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 120 µg per ml.

Larutan uji [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah dan buat larutan segar setiap hari.] Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml dan lakukan seperti tertera pada Larutan baku, mulai dengan "Larutkan dalam toluen P tanpa pemanasan". Kadar larutan lebih kurang 120 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 250 mg Vitamin D untuk kesesuaian sistem pada Penetapan kadar BPF1, larutkan dalam 10 ml campuran toluen P-Fase gerak (1:1). Refluks pada suhu 90° selama

45 menit dan dinginkan; larutan ini mengandung kolekalsiferol, pre-kolekalsiferol dan trans-kolekalsiferol.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L3. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem lima kali penyuntikan, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R , antara puncak trans-kolekalsiferol dan pre-kolekalsiferol tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif dari puncak kolekalsiferol tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif pre-kolekalsiferol, trans-kolekalsiferol dan kolekalsiferol berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,5 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (5 - 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kolekalsiferol, $C_{27}H_{44}O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Kolekalsiferol BPF1 dalam µg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kolekalsiferol dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat di bawah nitrogen, di tempat sejuk dan terlindung cahaya.

RESIN KOLESTIRAMIN UNTUK SUSPENSI ORAL

Cholestyramine Resin for Oral Suspension

Kolestiramin untuk Suspensi Oral adalah campuran Resin Kolestiramin dengan bahan tambahan yang sesuai, bahan pewarna dan perisa. Mengandung Resin Kolestiramin kering tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Resin Kolestiramin BPF1; lakukan pengeringan di atas fosfor pentoksida P pada tekanan tidak lebih dari 50 mmHg pada suhu 70° selama 16 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan sejumlah zat setara dengan lebih kurang 500 mg resin kolestiramin kering, ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 100 ml asam klorida 0,1 N, aduk sampai padatan tersuspensi, panaskan di atas tangas uap selama 10 menit. Saring, cuci residu tiga kali, tiap kali dengan 50 ml air dan keringkan pada suhu 70° pada tekanan tidak lebih dari 50 mmHg selama 16 jam: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Resin Kolestiramin BPF1.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keseragaman bobot*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Dapar kalium fosfat, Larutan natrium glikolat, Larutan pembanding, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada uji *Kapasitas penukar anion* dalam *Resin Kolestiramin*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah kolestiramin untuk suspensi oral setara dengan 100 mg resin kolestiramin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml. Pipet 15,0 ml *Larutan natrium glikolat* ke dalam labu, aduk secara mekanik selama 2 jam. Masukkan larutan ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus selama 15 menit. Pipet 5,0 ml bening ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan pembanding, Larutan baku, dan Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg resin kolesteramin dalam kolestiramin untuk suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

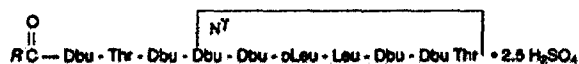
$$\left(\frac{M}{Q} \right) \left(\frac{W_S}{W_U} \right) \left(\frac{2,5 r_R - r_U}{2,5 r_R - r_S} \right)$$

M adalah jumlah natrium glikolat yang tertera pada etiket dalam g, yang diserap per g *Resin Kolestiramin BPFi*; *r_R*, *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan pembanding, Larutan uji dan Larutan baku*; *W_S* adalah bobot dalam mg *Resin Kolestiramin BPFi* dalam *Larutan baku*; *W_U* adalah bobot dalam mg kolestiramin untuk suspensi oral dalam *Larutan uji*; *Q* adalah jumlah natrium glikolat yang diserap per g resin kolestiramin kering yang diperoleh dari uji *Kapasitas penukar anion* dalam *Resin Kolestiramin*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

KOLISTIN SULFAT

Colistin Sulphate



Dbu adalah asam *L-α,γ-diaminobutirat*;

Thr adalah *thyrosin*;

Leu adalah *leucin*;

DLeu adalah *d leucin*;

R adalah *5-metilheptil* dalam *Kolistin A* dan *5-metilheksil* dalam *Kolistin B*

Kolistin sulfat [1264-72-8]

Kolistin Sulfat adalah garam sulfat suatu bahan anti bakteri yang diperoleh dari hasil pembiakan *Bacillus polymyxa var. colistinus*. Mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 500 µg kolistin per mg.

Pemerian Serbuk halus; putih sampai agak kuning; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam metanol; tidak larut dalam aseton dan dalam eter.

Baku pembanding *Kolistin Sulfat BPFi*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 2 ml larutan dapar (yang dibuat dengan menambahkan *natrium hidroksida 1 N* pada 50 ml *kalium fosfat monobasa 1 M* sampai pH 7,0, encerkan dengan air hingga 100 ml dan campur). Tambahkan 0,2 ml larutan *ninhidrin P* (1 dalam 200) dan dididihkan: terjadi warna ungu.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *natrium fosfat tribasa P* dan *asetonitril P* (77:33), atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang sejumlah *Kolistin Sulfat BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml. Lindungi larutan dari cahaya.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml. Lindungi larutan dari cahaya.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram. Kromatogram dari *Larutan uji* sesuai secara kualitatif dengan *Larutan baku*, menunjukkan respons puncak yang sesuai dengan kolistin A dan puncak minor pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,55 (kolistin B) dan 0,8.

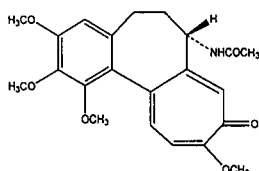
pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan dalam tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kolistin* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KOLKHSISIN Colchicine



N-(5,6,7,9-Tetrahidro-1,2,3,10-tetrametoksi-9-oksobenzo[*a*]heptalen-7-il)-asetamida [64-86-8]
 $C_{22}H_{25}NO_6$ BM 399,44

Kolkhisin adalah suatu alkaloid diperoleh dari *Colchicum sp.*, mengandung tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{25}NO_6$, dihitung terhadap anhidrat bebas pelarut.

[Perhatian Kolkhisin sangat beracun.]

Pemerian Serbuk putih atau serbuk atau serpihan amorf, kuning pucat sampai kuning kehijauan pucat; tidak berbau atau hampir tidak berbau; menjadi lebih gelap jika terkena cahaya.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Kolkhisin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kolkhisin BPFI*.

Rotasi jenis <101> Antara -240° dan -250°, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg zat dalam 10 ml etanol *P*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Kolkhiseina Pada 5 ml larutan zat (1 dalam 100) tambahkan 2 tetes besi(III) klorida *LPI*; tidak terjadi warna hijau.

Kloroform dan etil asetat Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Encerkan 1,0 ml *n*-propanol *P* dengan air hingga 100,0 ml.

Larutan baku Pipet 1 ml kloroform *P*, 1 ml etil asetat *P* dan 1 ml *n*-propanol *P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan air sampai tanda. Tiap ml *Larutan baku* mengandung 1,48 mg kloroform dan 0,90 mg etil asetat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dengan lebih kurang 8 ml air, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal* dan tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Kromatografi gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom 1,5 m x 4 mm berisi bahan pengisi 20% fase diam *G14* pada partikel penyangga *SI*. Pertahankan suhu kolom pada 75°, gunakan nitrogen *P* sebagai gas pembawa. Suntikkan *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Tetapkan tinggi puncak relatif kloroform dan etil asetat terhadap tinggi puncak *n*-propanol, dan hitung persentase bobot dari kloroform dan etil asetat dalam *Larutan uji*. Jumlah persentase kloroform, etil asetat dan air seperti tertera pada *Air*, tidak lebih besar dari 10,0%.

Kemurnian kromatografi Jumlah respons puncak lain selain kolkhisin, yang diekspansi selama 1,5 kali waktu retensi kolkhisin, tidak lebih dari 5,0% dari jumlah semua respons seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Larutan uji Buat larutan zat dengan kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Buat larutan dengan kadar dua kali yang tertera pada *Larutan baku* dalam *Cemaran Senyawa Organik Mudah Menguap* <471>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lakukan semua pengenceran dalam peralatan kaca aktinik rendah.]

Fase gerak Encerkan 45 ml kalium fosfat monobasa 0,5 *M* dengan air hingga 450 ml. Tambahkan lebih kurang 530 ml metanol *P*, dinginkan sampai suhu ruang dan tambahkan metanol *P* hingga 1000 ml. Atur pH, dengan penambahan asam fosfat 0,5 *M* hingga pH 5,5±0,05, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kolkhisin BPFI*, larutkan dalam campuran metanol *P* dan air (1:1), encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan campuran sama hingga kadar lebih kurang 6 µg per ml. Larutan ini stabil selama 4 bulan jika disimpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam ruang gelap.

Larutan uji [Catatan Larutan harus dibuat segar.] Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dengan campuran metanol *P*-air (1:1), encerkan dengan campuran sama sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan campuran sama sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 4500 lempeng teoritis, waktu retensi antara 5,5 dan 9,5 menit dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak yang diperoleh selama 1,5 kali waktu retensi kolkhisin. Hitung jumlah dalam mg kolkhisin, C₂₂H₂₅NO₆, dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Kolkhisin BPFi dalam µg per ml Larutan baku; r_u dan r_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak kolkhisin dalam Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET KOLKHISIN Colchicine Tablet

Tablet Kolkhisin mengandung Kolkhisin, C₂₂H₂₅NO₆ 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 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 beningan 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 C₂₂H₂₅NO₆ yang terlarut dengan cara seperti tertera pada Penetapan kadar, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₂₂H₂₅NO₆, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Lakukan semua pengenceran menggunakan alat kaca aktinik rendah.]

Fase gerak, Larutan baku, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 tertera pada Penetapan kadar dalam Kolkhisin dan ukur respons puncak kolkhisin.

Hitung jumlah dalam mg kolkhisin, C₂₂H₂₅NO₆, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,1 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

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.

KOLOIDAL ATAPULGIT TERAKTIVASI Colloidal Activated Attapulgit

Koloidal Atapulgit Teraktivasi adalah Magnesium Aluminium Silikat alam yang dimurnikan.

Pemerian Serbuk sangat halus; tidak mengembang; tidak mengandung partikel seperti pasir, warna krem. Jika disebarkan dalam air, terbentuk suspensi yang kental.

Kelarutan Tidak larut dalam air.

Identifikasi Tambahkan 2 g zat sedikit demi sedikit ke dalam 100 ml air, kocok kuat. Diamkan selama tidak kurang dari 12 jam agar terbasahi sempurna. Tempatkan 2 ml campuran pada lempeng kaca yang sesuai dan biarkan kering di udara pada suhu ruang hingga terbentuk lapisan tipis yang merata. Masukkan lempeng ke dalam desikator hampa udara di atas etilen glikol P selama

12 jam. Rekam pola difraksi sinar X seperti yang tertera pada *Difraksi sinar-X* <811> dan hitung harga d ; amati beberapa puncak, pada harga d antara 10,3 dan 10,7 Angstrom.

Uji batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

pH <1071> Antara 7,0 dan 9,5; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat yang didispersikan dalam 10 ml air bebas karbon dioksida P.

Susut pengeringan <1121> Antara 5,0% dan 17,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Susut pemijaran <1111> Antara 17,0% dan 27,0%; lakukan pemijaran pada suhu 1000° selama 1 jam.

Zat mudah menguap Antara 7,5% dan 12,5% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan pemijaran pada suhu 600° selama 1 jam.

Zat larut asam Tidak lebih dari 15%; lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 2,0 g zat dengan 100 ml asam klorida 0,2 N selama 5 menit, dinginkan. Tambahkan air hingga volume 100 ml dan saring. Uapkan 50 ml filtrat hingga kering dan pijarkan residu pada suhu 600°: bobot residu tidak lebih dari 150 mg.

Karbonat Campur 1,0 g zat dengan 15 ml asam sulfat 0,5 N: tidak terjadi gelembung udara.

Arsen dan Timbal Pada 5,0 g zat tambahkan 50 ml asam nitrat 1 N, didihkan selama 30 menit dan tambahkan asam nitrat 1 N agar volume tetap 50 ml. Saring ke dalam labu tentukur 100-ml, cuci penyaring dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu tentukur dan encerkan dengan air sampai tanda.

Arsen Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan spektrofotometri serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> yang dilengkapi dengan tanur grafit untuk menguapkan arsen dan ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum 189,0 nm bandingkan terhadap baku.

Timbal Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan spektrofotometri serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>, yang dilengkapi dengan tanur grafit untuk menguapkan timbal dan ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum 283,3 nm bandingkan terhadap baku.

Kehalusan serbuk Tidak lebih dari 0,30% dihitung terhadap bobot contoh. Tambahkan 50 g zat ke dalam 450 ml air yang mengandung 5 g natrium pirofosfat P, aduk selama 10 menit, ayak dengan *Pengayak nomor 325* seperti tertera pada *Pengayak dan Derajat Halus Serbuk* <1141>, cuci sisa dengan hati-hati sampai bersih. Keringkan sisa pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Kapasitas adsorpsi Pada 10 ml suspensi zat dalam air (1 dalam 10), tambahkan 80 ml biru metilen P (1 dalam 1000) kocok. Tambahkan 10 ml larutan barium klorida P (1 dalam 50) dan kocok. Diamkan selama 15 menit. Masukkan 40 ml beningan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml dan sentrifus. Pada 5 ml beningan tambahkan 495 ml air: warna larutan tidak lebih gelap dari larutan yang mengandung biru metilen 1,5 µg per ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI KORTIKOTROPIN Corticotropin Injection

Kortikotropin [9002-60-2]

Injeksi Kortikotropin adalah larutan steril dalam pelarut yang sesuai dari bahan yang mengandung hormon polipeptida yang dapat meningkatkan kecepatan sekresi kortikosteroid adrenal yang diperoleh dari lobus pituitaria anterior mamalia yang digunakan untuk makanan manusia. Potensi tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket dalam unit Kortikotropin FI. Dapat mengandung zat antimikroba yang sesuai.

Baku pembanding Kortikotropin BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan pada suhu 0° atau di bawah 0°. *Vasopresin BPFi*. *Asam Askorbat BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFi*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.], rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,1 unit Endotoksin FI per unit Kortikotropin FI.

Aktivitas vasopresin Tidak lebih dari 0,05 unit Vasopresin FI per unit Kortikotropin FI. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Larutkan 6,6 g amonium fosfat dibasa P dalam 950 ml air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P. Encerkan dengan air hingga 1000 ml, campur.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat* dan *asetonitril P* (87:13), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Waktu retensi puncak vasopresin sangat peka terhadap perubahan kecil konsentrasi asetonitril.]

Larutan baku Larutkan seluruh isi vial *Vasopresin BPFi* dalam *Dapar fosfat* yang diketahui volumenya. Encerkan larutan dengan *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 0,1 unit Vasopresin FI per ml.

Larutan uji Larutkan seluruh isi vial injeksi dalam *Dapar fosfat* yang diketahui volumenya. Encerkan larutan dengan *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 2,0 unit Kortikotropin FI per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung aktivitas vasopresin dalam unit Vasopresin FI per unit Kortikotropin FI dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{2}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

C adalah kadar dalam unit Vasopresin FI per ml *Larutan baku*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Pipet 2,5 ml *gelatin LP* masukkan ke dalam sejumlah *Kortikotropin BPF1*, hingga kadar ±2,0 unit Kortikotropin FI per ml. Buat 3 enceran larutan baku dengan *gelatin LP* sebagai pelarut, hingga kadar masing-masing kortikotropin merupakan seri geometrik seperti 1:2:4 atau 1:3:9 dan jumlah kortikotropin 10 - 300 miliunit per 0,5 ml.

Larutan uji Dengan cara yang sama menggunakan pelarut yang sama, buat tiga enceran injeksi kortikotropin seperti tertera pada *Larutan baku*.

Hewan uji Tikus sehat dengan jenis kelamin sama, yang diberi makanan cukup mengandung vitamin dan mineral. Anestesi tikus dengan eter, keluarkan hipofisis dari tiap hewan dengan cara penyedotan melalui tabung dengan ujung runcing halus. Antara 16 dan 48 jam, setelah operasi, pilih tikus dengan bobot tubuh antara 80 dan 180 g, tidak seekor hewanpun mempunyai bobot berbeda lebih dari 30% dari yang paling ringan dan jumlah tikus adalah kelipatan 6. Kelompokkan tikus menjadi 6 kelompok dengan ukuran yang sama masing-masing tidak kurang dari 6 tikus dan bagikan secara acak satu dari tiga *Enceran larutan baku* atau dari tiga *Larutan uji* pada tiap kelompok.

Prosedur Suntikkan secara subkutan pada semua tikus dalam kelompok dengan dosis uji yang telah disiapkan.

Tiga jam setelah penyuntikan, anestesi tikus dan dikeluarkan kelenjar adrenal dari tiap tikus, bersihkan dari jaringan lain yang menempel, timbang segera tiap pasang menggunakan timbangan dengan ketelitian lebih kurang 0,2 mg. Masukkan kelenjar masing-masing tikus yang telah ditimbang ke dalam wadah yang mengandung 8,0 ml larutan *asam metafosfat P* (1 dalam 40), hancurkan kelenjar dengan cara penggilingan bersama sejumlah kecil pasir yang telah dicuci. Tutup tiap wadah dan lakukan dengan cara yang sama hingga semua kelenjar terekstraksi.

Penetapan asam askorbat Saring ekstrak asam metafosfat, pipet 4 ml masing-masing filtrat, masukkan ke dalam masing-masing wadah yang sesuai dan berisi 4,0 ml *indofenol asetat LP*. Campur dan ukur serapan maksimum pada panjang gelombang 520 nm. Dari serapan yang diperoleh dan kurva baku yang dibuat seperti tertera pada *Pembuatan kurva baku*, hitung jumlah asam askorbat dalam mg per 100 g jaringan kelenjar adrenal.

Pembuatan kurva baku Menggunakan 3 larutan baku masing-masing dengan kadar 6,0; 8,0 dan 10,0 µg per ml *Asam Askorbat BPF1* dalam larutan *asam metafosfat P* (1 dalam 40). Pipet 4 ml *indofenol asetat LP*, masukkan ke dalam 3 wadah yang sesuai, sebaiknya kuvet. Tambahkan 4,0 ml satu dari tiga *Larutan baku* ke dalam salah satu kuvet, campur dan segera ukur serapan dengan alat dan kondisi yang sama seperti pada ekstrak kelenjar adrenal. Ulangi prosedur untuk dua *Larutan baku* lainnya. Buat kurva kadar terhadap serapan, tarik garis lurus yang paling mendekati 3 titik larutan baku.

Perhitungan Tabulasikan kadar asam askorbat dalam kelenjar adrenal yang diperoleh dari masing-masing tikus ditandai dengan *y* dari masing-masing kelompok dosis dari *f* tikus. Jika data dari satu atau lebih tikus tidak dapat digunakan, sesuaikan kelompok menjadi sama dengan cara yang sesuai seperti tertera pada *Penggantian nilai yang hilang dalam Desain dan Analisis Penetapan Hayati <81>*. Jumlah harga *y* dari masing-masing kelompok ditandai dengan *T*, tandai subskrip 1 - 3 untuk tiga dosis berturut-turut dan tandai *S* dan *U* untuk baku dan sediaan uji. Lakukan uji kesesuaian kemiringan dan kelengkapan garis dosis respons untuk baku dan sediaan uji untuk 3 dosis uji seperti tertera pada *Pengujian Keabsahan Penetapan dalam Desain dan Analisis Penetapan Hayati <81>*. Jika gabungan ketidaksesuaian seperti yang diukur sebagai *F3* melebihi nilai tabel pada tabel 9 seperti tertera pada *Kombinasi dari penetapan yang berdiri sendiri dalam Desain dan Analisis Penetapan Hayati <81>* gunakan data ini sebagai data uji pendahuluan dan ulangi penetapan kadar. Tetapkan logaritma potensi dari injeksi dengan rumus:

$$M = \left(\frac{4iT_a}{3T_b}\right) + \log R$$

$T_a = \sum(T_u - T_s)$; $T_b = \sum(T_3 - T_1)$; *i* adalah interval antara log dosis berturut-turut dari *Larutan baku* dan *Larutan uji*; *R* = *vs/vu* adalah perbandingan dosis tertinggi dari

baku dalam unit FI (vs) terhadap dosis tertinggi dari sediaan uji dalam ml (vu). Hitung interval log keyakinan, L , seperti tertera pada *Interval dan Batas Keyakinan Potensi* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>.

Pengulangan Ulangi penetapan kadar tidak kurang dari satu kali. Uji kesesuaian antara dua uji atau lebih dan hitung bobot masing-masing seperti tertera pada *Kombinasi dari penetapan yang berdiri sendiri* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Hitung bobot rata-rata Log potensi \bar{M} dan interval keyakinan, L_C , seperti tertera pada *Interval dan Batas Keyakinan Potensi* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Potensi, P^* memenuhi syarat jika $P^* = \text{anti log } \bar{M}$ tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket dan jika interval keyakinan tidak lebih dari 0,40.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe 1. Simpan di tempat dingin.

Penandaan Jika pada etiket merekomendasikan pemberian melalui intravena, tertera informasi spesifik tentang dosis.

KORTIKOTROPIN UNTUK INJEKSI Corticotropin for Injection

Kortikotropin [9002-60-2]

Kortikotropin untuk Injeksi adalah sediaan kering steril, mengandung hormon polipeptida yang dapat meningkatkan kecepatan sekresi kortikosteroid adrenal, yang diperoleh dari lobus pituitaria anterior mamalia yang digunakan untuk makanan manusia. Mempunyai potensi tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket dalam unit Kortikotropin FI. Dapat mengandung zat antimikroba, pelarut dan dapar yang sesuai.

Baku pembanding *Kortikotropin BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan pada suhu 0° atau di bawah 0°. *Vasopresin BPFi*. *Asam Askorbat BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFi*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Aktivitas vasopresin Tidak lebih dari 0,05 unit Vasopresin FI per unit Kortikotropin FI. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Aktivitas vasopresin* dalam *Injeksi Kortikotropin*.

Larutan uji Larutkan seluruh isi vial kortikotropin untuk injeksi dalam *Dapar fosfat* yang diketahui volumenya. Encerkan larutan dengan *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 2,0 unit Kortikotropin FI 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 respons puncak utama. Hitung aktivitas vasopresin dalam unit Vasopresin FI per Unit Kortikotropin FI dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{2}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar unit Vasopresin FI per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 2,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dikonstitusi seperti tertera pada etiket.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

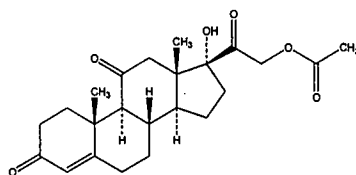
Syarat lain Memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71>, *Keseragaman sediaan* <911>, *Larutan terkonstitusi* dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Kortikotropin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk sediaan padat steril seperti tertera pada *Injeksi*.

Penandaan Jika pada etiket merekomendasikan pemberian melalui intravena, tertera informasi spesifik tentang dosis.

KORTISON ASETAT Cortisone Acetate



17,21-Dihidroksipregn-4-ena-3,11,20-triona,21-asetat
[50-04-4]

$C_{23}H_{30}O_6$

BM 402,48

Kortison Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{30}O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau, stabil di udara. Melebur pada suhu lebih kurang 240° disertai peruraian sebagian.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam dioksan; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Kortison Asetat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 30 menit sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan sejumlah kortison asetat dalam *metanol P*, uapkan metanol di atas tangas uap. keringkan residu pada suhu 105° selama 30 menit; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kortison Asetat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kortison Asetat BPFI*; serapan dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +208° dan +217°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 30 menit.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Buat campuran air-asetonitril *P* (7:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P*-air (7:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air-asam asetat *glasial P* (7:3:0,1), saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kortison Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sonikasi.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x

4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. 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 |
| 30-31 | 10 → 90 | 90 → 10 | gradien linier |
| 31-51 | 90 | 10 | isokratik |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Kortison Asetat BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; *W* adalah jumlah dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dan *r_s* adalah respons puncak utama dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P* (550:450). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar pH 4 Masukkan 20 ml asam klorida 1 N; 150 ml kalium klorida 0,5 N dan 50 ml natrium asetat 0,5 M ke dalam labu tentukur 1000-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Pengencer Campuran *asetonitril-Dapar pH 4* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Kortison Asetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan 100 ml *Pengencer*, sonikasi sampai larutan jernih. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; faktor kapasitas, *k'*,

tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kortison asetat, $C_{23}H_{30}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$250 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Kortison Asetat BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kortison asetat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

SUSPENSI STERIL KORTISON ASETAT Cortisone Acetate Injectable Suspension

Suspensi Steril Kortison Asetat adalah suspensi steril Kortison Asetat dalam media cair yang sesuai. Mengandung kortison asetat, $C_{23}H_{30}O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kortison Asetat BPHI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 30 menit sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Campur sejumlah volume suspensi setara dengan lebih kurang 25 mg kortison asetat dengan 25 ml air. Sentrifus atau diamkan sampai bagian yang tidak larut mengendap, dekantasi dan buang beningan. Tambahkan 20 ml *metanol P*, jika perlu goyang kuat dan panaskan untuk melarutkan residu. Uapkan pelarut di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara dan keringkan residu pada suhu 105° selama 30 menit. Residu yang diperoleh memenuhi uji *Identifikasi A* dalam *Kortison Asetat*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n-butyl klorida P*-air yang dijenuhkan dengan *n-butyl klorida P-tetrahydrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P* (95:95:14:7:6). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan prednison dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Kortison Asetat BPHI*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat 50 ml. Tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal* dan sonikasi selama 5 menit. Saring sebagian larutan melalui alat penyaring dari politef, campur 1,0 ml filtrat dengan 4,0 ml *Fase gerak*.

Larutan uji Pipet 2 ml suspensi yang baru dicampur ke dalam labu tentukur yang sesuai hingga diperoleh kadar kortison asetat 2 mg per ml bila diencerkan sampai tanda. Bilas suspensi yang tertinggal dalam pipet dengan *isopropanol P*, masukkan ke dalam labu dan encerkan dengan pelarut sama sampai tanda dan sonikasi selama 3 menit. Pindahkan 3,0 ml larutan ke dalam labu Erlenmeyer bertutup 25-ml dan uapkan di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara hingga kering. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, tutup dan sonikasi selama 5 menit. Saring melalui alat suntik penyaring dari politef, campur 1,0 ml filtrat dengan 4,0 ml *Fase gerak*.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah hidrokortison asetat dalam *Larutan baku* hingga kadar hidrokortison asetat lebih kurang 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L3. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara kortison asetat dan hidrokortison asetat tidak kurang dari 2,2 (jika perlu, tambahkan volume sama *n-butyl klorida P* dan air jenuh *n-butyl klorida P* ke dalam *Fase gerak* untuk memenuhi persyaratan ini). Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: waktu retensi relatif* untuk kortison asetat dan prednison berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kortison asetat, $C_{23}H_{30}O_6$, dalam tiap ml suspensi steril dengan rumus:

$$W \left(\frac{V}{12} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

W adalah bobot *Kortison Asetat BPHI* dalam mg untuk membuat *Larutan baku*; *V* adalah kapasitas labu tentukur yang digunakan untuk membuat *Larutan uji* dalam ml; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak kortison asetat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe I.

**TABLET KOTRIMOKSAZOL
TABLET SULFAMETOKSAZOL DAN
TRIMETOPRIM
Cotrimoxazole Tablet**

Tablet Kotrimoksazol mengandung Sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3$ dan Trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Trimetoprim BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *Sulfametoksazol BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 4 mg trimetoprim ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 8 ml *metanol P*, hangatkan selama beberapa menit di atas tangas uap sambil sering dikocok. Dinginkan, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, sentrifus sebentar.

Larutan baku trimetoprim Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,4 mg per ml.

Larutan baku Sulfametoksazol Timbang saksama sejumlah *Sulfametoksazol BPFi*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 2 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku trimetoprim*, *Larutan baku sulfametoksazol* pada lempeng kromatografi *silika gel P*, keringkan dengan aliran udara hangat. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dijenuhkan dengan *Fase gerak kloroform P-isopropil alkohol P-dimetilamina P* (6:5:1). Biarkan merambat tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara dan amati dibawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak trimetoprim dan sulfametoksazol yang diperoleh dari *Larutan uji* sama dengan harga R_f yang diperoleh dari *Larutan baku* yang sesuai berturut-turut lebih kurang 0,3 dan lebih kurang 0,5.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sulfametoksazol ($C_{10}H_{11}N_3O_3$) dan trimetoprim ($C_{14}H_{18}N_4O_3$) yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan penyesuaian volumetrik seperti pada *Kromatografi <931>*. Hitung persentase masing-masing zat aktif yang terlarut dengan membandingkan respons puncak yang diperoleh dari alikuot dengan respons puncak dari komponen yang sesuai yang diperoleh dari larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{10}H_{11}N_3O_3$ dan $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran 1400 ml air, 400 ml *asetonitril P* dan 2,0 ml *trietilamina P* dalam labu tentukur 2000-ml. Biarkan hingga suhu kamar dan atur pH hingga $5,9 \pm 0,1$ menggunakan *natrium hidroksida 0,2 N* atau larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100). Encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui membran 0,45 μ m. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFi* dan *Sulfametoksazol BPFi*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,32 mg per ml dan lebih kurang 0,32 J mg per ml. (J adalah perbandingan jumlah dalam mg sulfametoksazol yang tertera pada etiket terhadap jumlah dalam mg trimetoprim yang tertera pada etiket dalam sediaan). Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Trimetoprim BPFi* lebih kurang 0,032 mg per ml dan *Sulfametoksazol BPFi* lebih kurang 0,032 J mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 160 mg sulfametoksazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 50 ml *metanol P* dan sonikasi selama 5 menit sambil sering dikocok. Biarkan hingga suhu kamar, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml filtrat jernih ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara sulfametoksazol dan trimetoprim tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif trimetoprim dan sulfametoksazol berturut-turut adalah 1,0 dan 1,8.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg trimetoprim ($C_{14}H_{18}N_4O_3$) dan sulfametoksazol ($C_{10}H_{11}N_3O_3$), dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Baku Pembanding* Fl yang sesuai dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons analit yang sesuai diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KREOLIN

Creolin

Kreolin adalah campuran minyak ter dan sabun harsa, mengandung tidak lebih dari 8,0% air. Kadar fenol tidak kurang dari 15%.

Pemerian Cairan jernih, agak kental; cokelat tua; bau khas.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi Campuran dengan air berupa emulsi putih dan bereaksi alkalis lemah; jika diasamkan, terjadi pemisahan.

Bilangan iodium Tidak kurang dari 380 dan tidak lebih dari 508; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan sisa yang diperoleh pada *Penetapan kadar* dalam 25 ml *natrium hidroksida 2 N*, tambahkan air secukupnya hingga 500,0 ml. Pada 25,0 ml larutan tambahkan 25,0 ml *kalium bromat 0,1 N*, 500 mg *kalium bromida P* dan 10 ml *asam sulfat encer P*, campur, biarkan selama 10 - 15 menit, tambahkan 1 g *kalium iodida P*. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV (a ml)*. Lakukan penetapan blanko (*b ml*). Hitung bilangan iodium dengan rumus:

$$20.000 \left(\frac{0,01269(b-a)}{p} \right) 100$$

p adalah bobot dalam mg sisa yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air Ke dalam gelas ukur bersumbat kaca masukkan campuran 5 ml larutan jenuh *natrium klorida P* dan 5 ml *asam sulfat encer P*. Tambahkan 25 ml *benzen P* dan 25 ml zat, kocok kuat selama 1 menit, biarkan selama 5 menit: volume lapisan bawah tidak lebih dari 12,0 ml.

Kemantapan Campur 3 bagian zat dengan 100 bagian air, biarkan selama 24 jam: tidak terjadi tetes minyak pada permukaan cairan dan tidak terbentuk endapan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 4 g zat, campur dengan 40 ml air. Tambahkan 6 g *barium hidroksida P*, refluksi di atas tangas air selama 30 menit sambil sering dikocok. Biarkan mengendap,

enaptuankan beningan melalui penyaring asbes. Cuci sisa dua kali, tiap kali dengan 20 ml *barium hidroksida LP* panas, saring air cucian melalui penyaringan yang sama. Pada kumpulan filtrat tambahkan *asam klorida P* secukupnya hingga bereaksi asam terhadap kertas *merah kongo P*. Tambahkan 10 g *natrium klorida P*, ekstraksi berturut-turut dengan 50 ml, 25 ml dan 25 ml *eter P*. Keringkan kumpulan ekstrak dengan *natrium sulfat anhidrat P*, uapkan dalam labu Erlenmeyer 150 ml yang telah ditara, keringkan sisa di atas tangas air selama 30 menit, timbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KRESOL

Cresol

Kresol [1319-77-3]
 C_7H_8O

BM 108,14

Kresol adalah campuran isomer kresol, diperoleh dari ter batubara atau dari minyak tanah.

Pemerian Cairan dengan sifat pembiasan tinggi, tidak berwarna atau kekuningan sampai kuning kecokelatan, atau agak merah muda; lama kelamaan dan oleh pengaruh cahaya warna menjadi lebih gelap; bau seperti fenol; larutan jenuh bersifat netral atau agak asam terhadap lakmus.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, biasanya membentuk larutan keruh; larut dalam larutan alkali hidroksida; dapat bercampur dengan etanol, dengan eter dan dengan gliserol.

Identifikasi Pada larutan jenuh tambahkan beberapa tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna lembayung kebiruan.

Bobot jenis <981> Antara 1,030 dan 1,038.

Jarak destilasi <1011> Tidak kurang dari 90% terdestilasi antara suhu 195° dan 205°.

Hidrokarbon Larutan (1 dalam 60) menunjukkan kekeruhan tidak lebih dari kekeruhan yang dihasilkan larutan pembanding yang dibuat dengan mencampur 58 ml air; 1,5 ml *asam sulfat 0,02 N* dan 1 ml larutan *barium klorida P* (1 dalam 10). Bandingkan kedua larutan setelah larutan pembanding dikocok dan dibiarkan selama 5 menit.

Fenol Tidak lebih dari 5,0% C_6H_6O ; lakukan penetapan sebagai berikut:

Asam nitrat encer Alirkan gelembung udara ke dalam *asam nitrat P* sampai tidak berwarna, kemudian campur 1 bagian volume asam dengan 4 bagian volume air.

Larutan baku fenol Timbang lebih kurang 1 g *fenol P*, larutkan dalam 100 ml air, tetapkan kadar C_6H_6O sebagai

berikut: pipet 4 ml larutan ini ke dalam labu iodium, tambahkan 30,0 ml *brom 0,1 N LV* dan 5 ml *asam klorida P*; tutup segera. Kocok labu selama 30 menit, biarkan selama 15 menit, tambahkan segera 5 ml larutan *kalium iodida P* (1 dalam 5), hindari uap brom keluar, tutup segera. Kocok kuat, buka tutup labu, bilas tutup dan leher labu dengan sedikit air. Tambahkan 1 ml *kloroform P*, kocok dan titrasi iodium yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, menggunakan 3 ml *kanji LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko. Tiap 1 ml brom 0,1 setara dengan 1,569 mg C_6H_6O . Encerkan sejumlah volume larutan ini dengan air hingga kadar fenol 250 μg per ml.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 2,5 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 10 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10), encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 45 ml air dan 1 tetes *jingga metil LP*, netralkan larutan dengan menambahkan tetes demi tetes *asam nitrat encer LP*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda. Pipet masing-masing 5 ml larutan netral ini ke dalam dua tabung reaksi 180 x 20 mm, tandai pada volume 25 ml (pasangan tabung pertama). Pipet dan masukkan masing-masing 5 ml *Larutan baku fenol* ke dalam dua tabung reaksi lain dengan jenis dan ukuran sama dengan tabung di atas (pasangan tabung kedua). Ke dalam tiap tabung tambahkan 5 ml *Millon LP* melalui dinding dalam tabung, campur. Masukkan tabung secara bersamaan ke dalam tangas air mendidih beserta raknya sehingga ujung tabung tidak menyentuh dasar tangas. Pertahankan tangas pada suhu didih selama tepat 30 menit. Angkat segera tabung dari tangas, dinginkan segera dengan memasukkan ke dalam tangas air dingin selama tidak kurang dari 10 menit. Tambahkan pada tiap tabung masing-masing 5 ml *Asam nitrat encer LP* dan campur. Tambahkan pada salah satu dari kedua pasangan tabung tersebut masing-masing 3 ml campuran 1 bagian volume *formaldehida P* menjadi berwarna kuning, sedangkan dua tabung lain berwarna merah jingga.

Pipet 20 ml dari tiap tabung yang mengandung *Larutan baku fenol*, masukkan secara terpisah ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 5 ml *asam nitrat encer LP*, kemudian tambahkan air sampai tanda. Masukkan kedua larutan tersebut secara terpisah ke dalam buret yang diberi tanda B_1 dan B_2 berturut-turut menunjukkan larutan yang tidak ditambah formaldehida dan larutan yang ditambah formaldehida.

Pipet 10 ml larutan dari tabung yang direaksikan dengan formaldehida masukkan ke dalam tabung pembanding warna 50 ml, tandai N_1 . Dengan cara yang sama masukkan 10,0 ml larutan dari tabung yang tidak direaksikan dengan formaldehida ke dalam tabung pembanding warna 50, tandai N_2 . Tambahkan pada tabung N_1 larutan berwarna merah jingga dari buret B_1 dan tambahkan pada tabung N_2 sejumlah volume yang sama larutan kuning dari buret B_2 hingga warna dalam tabung N_1 sesuai dengan tabung N_2 bila dilihat pada

kolorimeter. Hitung persentase fenol dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{5V}{W} \right)$$

V adalah volume dalam ml *Larutan baku fenol* yang digunakan dari buret B_1 ; W adalah bobot zat dalam g zat uji yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KUINIDIN SULFAT Quinidine Sulphate

Garam kuinidin sulfat (2:1) dihidrat [6591-63-5]

Anhidrat [50-54-4]

$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

BM 782,95

$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$

BM 746,92

Kuinidin Sulfat adalah garam sulfat dari alkaloid yang diperoleh dari beberapa jenis tanaman *Cinchona* dan hibridanya, dan dari tanaman *Remijia pedunculata* Flückiger (Familia *Rubiaceae*), atau diperoleh dari kuinin. Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% garam alkaloid total, dihitung sebagai $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$ terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih, bentuk seperti jarum, halus, atau serbuk putih, kadang-kadang berbentuk massa menggumpal; tidak berbau; rasa sangat pahit dan berwarna bila terpapar cahaya.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform; tidak larut dalam eter. Larutannya dalam air bersifat netral atau alkalis terhadap lakmus.

Baku pembanding *Kuinidin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutan zat (1 dalam 2000) dalam larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) menunjukkan fluoresensi biru terang yang hilang pada penambahan beberapa tetes *asam klorida P*.

B. Pada uji *Kemurnian kromatografi* harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku*.

C. Larutan (1 dalam 50) yang dibuat dengan penambahan beberapa tetes *asam klorida P* menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara $+275^\circ$ dan $+288^\circ$, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *asam klorida 0,1 N* yang mengandung 200 mg zat per 10 ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,0% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa tak larut dalam kloroform-etanol Tidak lebih dari 2 mg (0,1%); lakukan penetapan sebagai berikut: hangatkan 2 g zat dalam 15 ml campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (2:1) pada suhu lebih kurang 50° selama 10 menit. Saring melalui penyaring kaca masir yang telah ditara, menggunakan pengisap secara perlahan. Cuci penyaring lima kali, tiap kali dengan 10 ml campuran kloroform-etanol tersebut di atas, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam dan timbang.

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-aseton P-dietilamina P* (5:4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kuinidin Sulfat BPFI*, larutkan dalam *etanol encer P* hingga kadar 6 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan *etanol encer P* hingga kadar 0,06 mg per ml.

Larutan senyawa sejenis Timbang saksama sejumlah *Kuinidin Sulfat BPFI* dan kinkonin, larutkan masing-masing dalam *etanol encer P* hingga kadar per ml berturut-turut 0,05 mg (setara dengan 0,06 mg sebagai sulfat) dan 0,10 mg (setara dengan 0,12 mg sebagai sulfat).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *etanol encer P*, hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Enceran larutan baku* dan *Larutan senyawa sejenis* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* yang tidak dijenuhkan, biarkan merambat lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *asam asetat glasial P*. Tandai bercak yang tampak pada pengamatan di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Bercak *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan senyawa sejenis* pada harga R_f yang sama. Selain bercak tersebut dan bercak yang mempunyai harga R_f sama dengan *kuinidin sulfat* dan *dihidrokuinidin sulfat* (2 bercak dari larutan baku), tiap bercak tambahan yang berfluoresensi tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku*. Semprot lempeng dengan larutan *kalium iodoplatinat LP* bercak *larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *larutan senyawa sejenis*.

Dihidrokuinidin sulfat Tidak lebih dari 20,0%.

Larutan asam metansulfonat Tambahkan 35,0 ml *asam metansulfonat P* ke dalam 20,0 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 500 ml.

Larutan dietilamin Larutkan 10,0 ml *dietilamina P* dalam air hingga 100 ml.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-Larutan asam metansulfonat-Larutan dietilamin* (860:100:20:20), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *Larutan dietilamin*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sulfat dan dihidrokuinidin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dengan 5 ml *metanol P*, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *kuinidin* dan *dihidrokuinidin* berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,5; resolusi, R , antara *kuinidin* dan *dihidrokuinidin* tidak kurang dari 2,5, dan simpangan baku relatif respons puncak tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatogram, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Respons puncak *dihidrokuinidin* tidak lebih besar dari 0,25 puncak *kuinidin*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 20 ml *anhidrida asetat P*, panaskan perlahan-lahan jika perlu. Dinginkan larutan, tambahkan 20 ml *anhidrida asetat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan indikator 4 tetes *p-naftolbenzein LP* hingga warna hijau, gunakan buret mikro 10 ml. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 24,90 mg *garam alkaloid total*,
dihitung sebagai $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET KUINIDIN SULFAT Quinidine Sulphate Tablet

Tablet *Kuinidin Sulfat* mengandung sejumlah *Kuinidin Sulfat* dan *Dihidrokuinidin Sulfat*, dihitung sebagai *kuinidin sulfat*, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kuinidin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk dihidrat dari *kuinidin sulfat*. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan

digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Kuininon BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kuinidin sulfat dengan 10 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350), saring: filtrat yang diencerkan menunjukkan fluoresensi biru terang, yang hilang pada penambahan beberapa tetes *asam klorida P*.

B. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku* seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kuinidin sulfat dengan 10 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100), saring, filtrat menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kuinidin Sulfat BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kuinidin Sulfat BPFi*, larutkan dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Serbukkan 1 tablet dan masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan lebih kurang 175 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100), dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Saring, buang 20 ml filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* jika perlu encerkan secara kuantitatif, dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 345 nm, menggunakan air sebagai blanko. Hitung jumlah dalam mg kuinidin sulfat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah kuinidin sulfat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar kuinidin sulfat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah tertera

pada etiket; *C* adalah kadar *Kuinidin sulfat BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg kuinidin sulfat, kocok dengan 25 ml *etanol encer P* selama 10 menit dan saring. Selanjutnya lakukan uji *Kemurnian kromatografi* seperti tertera pada *Kuinidin sulfat*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam metansulfonat, Larutan dietilamin, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Dihidrokuinidin Sulfat dalam Kuinidin Sulfat*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Kuinidin Sulfat BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, 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 160 mg kuinidin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 80 ml *metanol P*. Kocok labu secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring. Buang 10 ml filtrat pertama. Pipet 3 ml filtrat ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatografi cair tingkat tinggi* dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1.

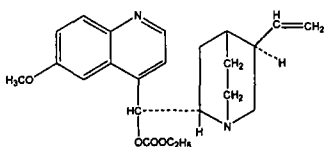
Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Hitung jumlah dalam mg kuinidin sulfat dan dihidrokuinidin sulfat dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{2500}{3}\right)\left(\frac{r_{b,U} + r_{d,U}}{r_{b,S} + r_{d,S}}\right)$$

C adalah kadar *Kuinidin Sulfat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*, $r_{b,U}$ dan $r_{b,S}$ berturut-turut adalah respons puncak kuinidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; $r_{d,U}$ dan $r_{d,S}$ berturut-turut adalah respons puncak dihidrokuinidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KUININ ETILKARBONAT
EUKUININ
Quinine Ethylcarbonate



Etil(8S, 9R)-6'-Metoksi-sinkonan-9-il [83-75-0]
 $C_{23}H_{28}N_2O_4$ BM 396,49

Kuinin Etilkarbonat mengandung tidak kurang dari 98,5%, $C_{23}H_{28}N_2O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih; tidak berbau, tidak berasa tetapi perlahan berasa pahit.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam metanol; mudah larut dalam etanol dan dalam etanol mutlak; larut dalam eter; praktis tidak larut dalam air. Dapat terlarut dalam asam klorida encer.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat dalam *metanol P* (1 dalam 20.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kuinin Etilkarbonat BPFI*.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama pada *Kuinin Etilkarbonat BPFI*.

Rotasi optik <1081> $-42,2^\circ$ - $-44,0^\circ$. Lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat anhidrat dalam 50 ml *metanol P*, dalam tabung polarimeter panjang 100 mm.

Air <1031> Tidak lebih dari 3,0%; *Metode Ia*, menggunakan 0,5 g zat.

Jarak lebur <1021> Antara 91° dan 95° .

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Klorida <361> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan melarutkan 300 mg zat dalam: 10 ml *asam nitrat encer P* dan 20 ml air. Pada 5 ml larutan tambahkan 2 - 3 tetes *perak nitrat LP*: tidak terbentuk endapan.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,048%, lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke dalam tabung Nessler, larutkan dalam 5 ml *asam klorida encer P* dan tambahkan air hingga 50 ml.

Larutan pembeding Masukkan 1,0 ml *asam sulfat 0,005 M LV* ke dalam tabung Nessler, tambahkan 5 ml *asam klorida encer P* dan air hingga 50 ml.

Prosedur Bila *Larutan uji* dan *Larutan pembeding* tidak jernih, saring kedua larutan dengan cara yang sama.

Pada masing-masing larutan tambahkan 2 ml *barium klorida LP*, campur, biarkan selama 10 menit. Bandingkan kekeruhan kedua larutan secara vertikal atau horizontal: *Larutan uji* tidak lebih keruh dari *Larutan pembeding*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj.

Larutan uji Timbang saksama 2,0 g zat ke dalam krus yang sesuai, pijarkan hati-hati pada suhu rendah hingga mengarang. Selama pemijaran krus tidak boleh ditutup rapat. Dinginkan dan tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*, panaskan hati-hati hingga asap putih tidak terbentuk lagi. Pijarkan dalam tanur pada suhu 500° - 600° , sampai arang habis terbakar. Dinginkan, tambahkan 2 ml *asam klorida P*, tutup, digesti di atas tangas uap selama 15 menit, buka dan uapkan perlahan-lahan di atas tangas uap hingga kering. Basahkan sisa dengan 3 tetes *asam klorida P*, tambahkan 10 ml air panas, dan digesti selama 2 menit. Tambahkan 1 tetes *fenoltalein LP* dan tambahkan *amonium hidroksida LP* tetes demi tetes, hingga larutan berwarna merah pucat. Tambahkan 2 ml *asam asetat encer P*. Saring jika perlu, bilas krus dan penyaring dengan 10 ml air. Kumpulkan filtrat dan air cucian dalam tabung Nessler dan encerkan dengan air hingga 50 ml.

Larutan baku Uapkan 2 ml *asam nitrat P*, 5 tetes *asam sulfat P* dan 2 ml *asam klorida P* di atas tangas air, lanjutkan penguapan sampai kering di atas tangas pasir. Basahi residu dengan 3 tetes *asam klorida P*. Tambahkan 2,0 ml *Larutan baku timbal*, selanjutnya lakukan seperti pada *Larutan uji*.

Prosedur Tambahkan pada *Larutan uji* dan *Larutan baku* masing-masing 1 tetes *natrium sulfida LP*, campur dan diamkan selama 5 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih; warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku*.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,2 g *natrium oktansulfonat P* dalam 1000 ml campuran air-*metanol P* (1:1) atur pH sampai 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P* encer (1 dalam 20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan masing-masing lebih kurang 5,0 mg *Kuinin Etilkarbonat BPFI* dan *Kuinin Sulfat BPFI* dalam 50,0 ml *Fase gerak*.

Larutan uji Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 100,0 ml *Fase gerak*.

Larutan baku Larutkan 25 mg *Kuinin Sulfat BPFI* dalam 100,0 ml *Fase gerak*. Pipet 2,0 ml tambahkan *Fase gerak* hingga 100 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 15 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi *L1*, ukuran pertikel 5 μ m. Pertahankan suhu kolom pada 40° . Lakukan kromatografi terhadap larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kuinin dan dihidrokuinin tidak kurang dari 2,7 dan

resolusi, *R* antara kuinin dan kuinin etilkarbonat tidak kurang dari 5. Lakukan pengamatan kromatogram selama dua kali waktu retensi kuinin etilkarbonat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Ukur respons puncak cemaran utama dalam *Larutan uji* yang muncul pada 1,dua kali waktu retensi kuinin etilkarbonat: tidak lebih dari 10,0%. Jumlah respons selain puncak utama dan puncak cemaran utama *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons kuinin *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 0,3 g zat larutkan dalam 60,0 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 2 ml *asam asetat anhidrat P* dan titrasi secara potensiometrik dengan *asam perklorat 0,1 M LV*. Lakukan penetapan blangko lakukan koreksi seperlunya.

Tiap ml asam perklorat 0,1 MLV setara dengan 19,824 mg $C_{23}H_{28}N_2O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KUININ HIDROKLORIDA

Quinine Hydrochloride

(8*S*,9*R*)-6'-Metoksi kinkonan-9-ol hidroklorida dihidrat
[6119-47-7]
 $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ BM 396,9

Kuinin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur jarum halus seperti sutera, tidak berwarna; kadang-kadang berkelompok.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter. Larutan dalam kloroform bisa tidak jernih, karena mengandung bintik air.

Baku pembanding *Kuinin Sulfat BPF*; *Kuinidin Sulfat BPF*.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 4 µl larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) zat uji 1,0% dan (2) *Kuinidin Sulfat BPF* 1,0 % pada lempeng kromatografi *silika gel G* setebal 0,25 mm. Masukkan perlahan-lahan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *toluen P-eter P-dietilamina P* (60:36:15) dan biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan pada aliran udara selama 15 menit dan ulangi eluasi. Keringkan lempeng pada suhu 105° selama 30 menit, biarkan hingga dingin dan semprot

lempeng dengan *iodoplatinat LP*. Harga *R_f* warna dan ukuran bercak utama larutan (1) sesuai dengan larutan (2).

B. Pada 5 ml larutan 10 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 0,2 ml air *brom LP* dan 1 ml *amonium hidrokksida 2 N*: terjadi warna hijau zamrud.

C. Larutkan 100 mg zat dalam 3 ml dan encerkan dengan air hingga 100 ml: menunjukkan fluoresensi biru kuat yang hampir hilang pada penambahan 1 ml *asam klorida P*.

D. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A dan D seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W6*. Lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0%.

pH <1071> Antara 6,0 dan 6,8; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

Rotasi jenis <1081> Antara -245° dan -258°; lakukan penetapan menggunakan larutan 2% dalam *asam klorida 0,1 N*.

Susut pengeringan <1121> Antara 6,0% - 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Barium Pada 15 ml larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P* tambahkan 1 ml *asam sulfat 2 N* dan diamkan larutan selama tidak kurang dari 15 menit: larutan tidak lebih opalesen dari campuran 15 ml larutan 2,0% dan 1 ml air.

Sulfat Tidak lebih dari 500 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada uji batas *Sulfat* dalam *Kodein Hidroklorida* menggunakan 15 ml larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P* sebagai *Larutan uji*.

Alkaloid kinkona lain Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 6,8 g *kaliun fosfat monobasa P* dan 3,0 g *heksilamina P* dalam 700 ml air, atur pH hingga 2,8 dengan *asam fosfat 1 M*, tambahkan 60 ml *asetonitril P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, larutkan dalam 5 ml *Fase gerak*, jika perlu panaskan perlahan-lahan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 10 ml.

Larutan A Buat larutan *Kuinin Sulfat BPF* dalam *Fase gerak* dengan cara yang sama seperti *Larutan uji*.

Larutan B Buat larutan *Kuinidin Sulfat BPF* dalam *Fase gerak* dengan cara yang sama seperti *Larutan uji*.

Larutan C Campur sejumlah volume yang sama *Larutan A* dan *Larutan B*.

Enceran larutan A Pipet 1 ml *Larutan A*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 10 ml. Pipet 1 ml larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 50 ml.

Larutan D Larutkan sejumlah *tiourea P* dalam *Fase gerak* hingga kadar 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm untuk mengamati kromatogram *Larutan D*, detektor 316 nm untuk mengamati kromatogram larutan lainnya dan kolom baja tahan karat 15 - 25 cm x 4,6 m berisi bahan pengisi *LI*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah 10 µl *Larutan B* dan *Larutan D* ke dalam kromatograf. Jika perlu, atur kadar *asetonitril P* dalam *Fase gerak* hingga faktor kapasitas puncak kuinidin dalam *Larutan B* antara 3,5 - 4,5; V_R dihitung terhadap puncak tiourea dalam *Larutan D*. Suntikkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan A*, *Larutan B*, *Larutan C* dan *Enceran larutan A* ke dalam kromatograf. Kromatogram *Larutan A* menunjukkan puncak utama kuinin dan puncak dihidrokuinin dengan waktu retensi relatif terhadap kuinin lebih kurang 1,4. Kromatogram *Larutan B* menunjukkan puncak utama kuinin dan puncak dihidrokuinin dengan waktu retensi relatif terhadap kuinin lebih kurang 1,2. Kromatogram *Larutan C* menunjukkan 4 puncak masing-masing adalah puncak kuinin, dihidrokuinin, kuinidin dan dihidrokuinin. Bandingkan waktu retensi masing-masing puncak tersebut dengan puncak yang diperoleh dari *Larutan A* dan *Larutan B*. Uji ini tidak memenuhi syarat (a) jika faktor resolusi antara puncak kuinin dan kuinidin atau faktor resolusi antara puncak dihidrokuinin dan kuinin yang diperoleh dari *Larutan C* masing-masing kurang dari 1,5 dan 1,0 atau (b) jika perbandingan "signal to noise" terhadap puncak utama yang diperoleh dari *Enceran larutan A* kurang dari 5. Suntikkan 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan lakukan kromatografi selama dua setengah kali waktu retensi puncak utama. Hitung kadar dalam persentase zat sejenis dengan cara normalisasi, mengabaikan luas puncak yang lebih kecil dari puncak yang diperoleh pada *Enceran larutan A*. Kadar dihidrokuinin, zat sejenis yang tereluasi sebelum kuinin dan zat sejenis lain masing-masing tidak lebih dari 10%, 5% dan 2,5%.

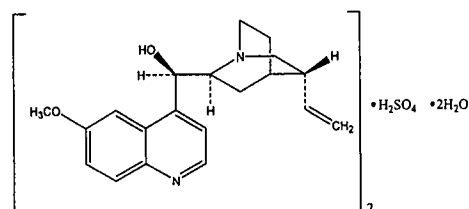
Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1%, lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam campuran 50 ml *asam asetat glasial P* dan 20 ml *anhidrida asetat P*, tambahkan 5 ml *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 18,04 g $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

KUININ SULFAT Quinine Sulfate



Garam kuinin sulfat (2:1) dihidrat [6119-70-6],

Garam kuinin sulfat (2:1) anhidrat [804-63-7]

$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ BM 782,93

$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$ BM 746,93

Kuinin Sulfat adalah garam sulfat alkaloid yang diperoleh dari kulit kayu tanaman *Cinchona*. Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% garam alkaloid total, dihitung sebagai $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$, terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih, berbentuk jarum halus, biasanya tidak bercahaya, massa ringan dan mudah memadat; tidak berbau dan mempunyai rasa pahit yang lama. Menjadi berwarna bila terpapar cahaya. Larutan jenuh bersifat netral atau basa terhadap lakmus.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter; mudah larut dalam etanol pada suhu 80°, dalam campuran kloroform-etanol mutlak (2:1); agak sukar larut dalam air pada suhu 100°.

Baku pembanding *Kuinin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk dihidrat dari kuinin sulfat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Kuininon BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutan (1 dalam 2000) dalam larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) menunjukkan fluoresensi biru terang yang hilang pada penambahan beberapa tetes *asam klorida P*.

B. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku* seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

C. Larutan zat (1 dalam 50) yang dibuat dengan penambahan beberapa tetes *asam klorida P* menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -235° dan -245° , dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *asam klorida 0,1 N* yang mengandung 200 mg zat per 10 ml.

Air <1031> Metode I Antara 4,0% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpi.

Senyawa tak larut dalam kloroform-etanol Tidak lebih dari 2 mg (0,1%); lakukan penetapan sebagai berikut: Hangatkan 2 g zat dalam 15 ml campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (2:1) pada suhu lebih kurang 50° selama 10 menit. Saring melalui penyaring kaca masir yang sudah ditara, menggunakan pengisap secara perlahan. Cuci penyaring lima kali, tiap kali dengan 10 ml campuran kloroform-etanol seperti di atas, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam dan timbang.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-aseton P-dietilamina P* (5:4:1) yang tidak dijenuhkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kuinin Sulfat BPF1*, larutkan dalam *etanol encer P*, hingga kadar 6 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan *etanol P* hingga kadar 0,06 mg per ml.

Larutan senyawa sejenis Larutkan sejumlah *Kuinin BPF1* dalam *etanol encer P* hingga kadar 0,05 mg per ml (setara dengan 0,06 mg sebagai sulfat) dan sinkonidin 0,10 mg (sesuai dengan 0,12 mg sebagai sulfat).

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam *etanol encer P*, hingga kadar 6 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Enceran larutan baku* dan *Larutan senyawa sejenis* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan menguap. Semprot lempeng dengan *asam asetat glasial P*, amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm dan tandai bercak yang tampak. Bercak *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan senyawa sejenis* pada harga R_f yang sama. Selain bercak tersebut dan bercak yang timbul pada harga R_f yang sama dengan *kuinin sulfat*, setiap bercak tambahan yang berfluoresensi tidak lebih besar atau intensif dari bercak *Enceran larutan baku*. Semprot lempeng dengan *kalium iodoplatinat LP*. Setiap bercak *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan senyawa sejenis*.

Dihidrokuinin sulfat Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan asam metanasulfonat Tambahkan 35,0 ml *asam metanasulfonat P* ke dalam 20,0 ml *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 500 ml.

Larutan dietilamina Larutkan 10,0 ml *dietilamina P* dalam air hingga 100 ml.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-Larutan asam metanasulfonat-Larutan dietilamina* (860:100:20:20), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *Larutan dietilamina*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg masing-masing *kuinin sulfat* dan *dihidrokuinin sulfat*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dengan 5 ml *metanol P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Kesesuaian sistem Lakukan *Kromatografi kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *kuinin* dan *dihidrokuinin* berturut-turut lebih kurang 1 dan 1,5; resolusi, *R*, antara puncak *kuinin* dan *dihidrokuinin* tidak kurang 1,2 dan simpangan baku relatif respons puncak *kuinin* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 μ l) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Respons puncak *dihidrokuinin* tidak lebih besar dari 1/9 puncak *kuinin* (10%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 20 ml *anhidrida asetat P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau, menggunakan indikator 4 tetes *p-naftolbenzein LP* gunakan mikroburet 10 ml. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 24,90 mg *garam alkaloid total*, dihitung
sebagai $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET KUININ SULFAT Quinine Sulphate Tablet

Tablet *Kuinin Sulfat* mengandung jumlah *Kuinin Sulfat* dan *Dihidrokuinin Sulfat*, dihitung sebagai, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kuinin Sulfat BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk dihidrat dari *kuinin sulfat*. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung

cahaya. *Kuininon BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kuinin sulfat dengan 100 ml larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350), saring; filtrat yang diencerkan menunjukkan fluoresensi biru terang, yang hilang pada penambahan beberapa tetes *asam klorida P*.

B. Pada uji *Kemurnian kromatografi*, harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku*.

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg kuinin sulfat dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) saring, filtrat menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01N

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kuinin Sulfat BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, *Kuinin Sulfat*, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat; lakukan penetapan sebagai berikut: Serbukkan 1 tablet dan masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan lebih kurang 175 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100), dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Saring, buang 20 ml filtrat pertama. Ukur serapan filtrat dan larutan *Kuinin Sulfat BPFi* 40 µg per ml dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 345 nm, menggunakan air sebagai blangko. Jika serapan filtrat terlalu besar, lakukan pengenceran. Hitung jumlah zat aktif dalam mg, sebagai, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah kuinin sulfat dalam mg per tablet sesuai yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar kuinin sulfat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Kuinin sulfat BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg kuinin sulfat, kocok dengan 25 ml *etanol encer P* selama 10 menit dan saring. Selanjutnya lakukan uji *Kemurnian kromatografi* seperti tertera pada *Kuinin Sulfat*.

Penetapan kadar [*Catatan Untuk respons puncak, gunakan luas area.*] Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam metanasulfonat, *Larutan dietilamina*, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada uji *Dihidrokuinin Sulfat* dalam *Kuinin Sulfat*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Kuinin Sulfat BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 160 mg kuinin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 80 ml *metanol P* dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan saring. Buang 10 ml filtrat pertama. Pipet 3 ml filtrat ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

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, jumlah kuinin sulfat dan dihidrokuinin sulfat, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{2500}{3}\right)\left(\frac{r_{b,U} + r_{d,U}}{r_{b,S} + r_{d,S}}\right)$$

C adalah kadar *Kuinin Sulfat BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_{b,U}$ dan $r_{b,S}$ berturut-turut adalah respons puncak kuinin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; $r_{d,U}$ dan $r_{d,S}$ berturut-turut adalah respons puncak dihidrokuinin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KULIT KINA

Cinchona Bark

Kulit Kina adalah kulit kayu kering dari *Cinchona pubescens* Vahl (*Cinchona succirubra* Pavon) (Familia *Rubiaceae*) atau dari varietasnya atau hibridanya. Kadar alkaloid jumlah tidak kurang dari 6,5%, 30% - 60% adalah alkaloid golongan kuinin.

Pemerian Bau khas.

Makroskopik Potongan-potongan kulit batang, berlekuk tajam, panjang sampai 30 cm atau lebih dan tebal

2 - 6 mm; permukaan luar tidak bersih, warna abu-abu atau abu-abu kecoklatan, seringkali bermulut, kasar, ditandai dengan celah melintang, beralur memanjang atau berkerut; permukaan luar dari beberapa varietas dapat dikelupas; permukaan dalam coklat kemerahan, bercelah; patahannya pendek pada bagian luar dan berserat pada bagian luar dan berserat pada bagian dalam. Potongan-potongan kulit akar berlekuk atau berliku-liku panjang 2 - 7 cm, celah tidak rata; permukaan luar agak bersisik, permukaan dalam berwarna coklat kemerahan sama dengan warna dari permukaan dalam kulit batang; patahannya berserat.

Mikroskopik Bagian melintang dari gabus menunjukkan beberapa lapisan dari dinding sel yang relatif tipis dengan isi coklat kemerahan. Lapisan korteks terdiri dari sel-sel berbintik yang memanjang tangensial dan berisi butiran-butiran pati dengan diameter 6 - 10 μm , atau zat amorf coklat kemerahan dengan idioblas yang tersebar, mengandung kristal kalsium oksalat dan sel sekretori yang besar, diameter 100 - 350 μm , ruangan pada bagian interval dekat bagian dalam; floem, tabung pengayak sempit, dengan lempeng-lempeng pengayak melintang dan parenkim floem yang serupa korteks dengan jaringan floem bentuk kumparan karakteristik yang besar, diameter sampai 90 μm (biasanya 40 - 70 μm) dengan dinding tebal bergaris melintang menyolok berbentuk corong dipisahkan dengan lubang-lubang yang terjadi atau berturut-turut tidak beraturan; garis medulari lebar 2 - 3 sel, dengan dinding yang tipis, sel-selnya sedikit radial memanjang; sklereidanya jarang; tidak ada sel sekretori dari kulit akar.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*, menggunakan silika gel G sebagai fase diam dan fase gerak campuran kloroform P-dietilamina P(90:10). Totolkan secara terpisah dengan jarak 2 cm masing-masing 1 μl larutan berikut. *Larutan 1*, tambahkan 0,1 ml amonium hidroksida P dan 5 ml kloroform P pada 100 mg serbuk, diamkan selama 30 menit, sesekali kocok kuat-kuat dan saring. Uapkan filtrat sampai kering di atas tangas air dan larutkan residu dalam 1 ml etanol mutlak P. *Larutan 2*, larutkan 17,5 mg kuinin; 0,5 mg kuinidin; 10 mg sinkonin dan 10 mg sinkonidin dalam 5 ml etanol mutlak P. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 100°-105° selama lebih kurang 10 menit sampai bau dietilamina tidak terdeteksi, dinginkan, semprot dengan asam format anhidrat P, amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Bercak kuinin dan kuinidin menunjukkan fluoresensi biru. Semprot dengan kalium iodoplatinat LP. Kromatogram dari *Larutan 2* menunjukkan 3 bercak berwarna violet, kemudian menjadi abu-abu violet, yaitu kuinin (R_f 0,2-0,3), kuinidin (R_f 0,3-0,4) dan sinkonin (R_f 0,4-0,5). Bercak sinkonidin berwarna biru tua dengan harga R_f sedikit lebih rendah dari kuinidin. Kromatogram *Larutan 1*, memberikan bercak, baik harga R_f maupun

intensitas sesuai dengan bercak kuinin, kuinidin, sinkonin dan sinkonidin dari *Larutan 2*.

B. Panaskan hati-hati 500 mg serbuk dalam tabung reaksi menggunakan api bebas: terjadi tetes-tetes merah darah pada dinding tabung. Biarkan dingin dan larutkan tetes-tetes tersebut dalam etanol P 70%: terjadi larutan berfluoresensi biru bila dilihat di bawah cahaya ultraviolet 366 nm.

C. Kocok 100 mg serbuk dengan 5 ml asam sulfat 2 N selama satu menit, saring. Pada 1 ml filtrat tambahkan 0,2 ml kalium raksa(II) iodida LP: terbentuk endapan. Encerkan sisa filtrat dengan air hingga 10 ml: larutan yang terjadi dilihat di bawah cahaya ultraviolet 366 nm menunjukkan fluoresensi biru yang akan hilang bila ditambahkan asam klorida P.

Bahan organik asing Tidak lebih dari 2%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>*.

Sisa pemijaran <301>Metode II Tidak lebih dari 4,0%; menggunakan 1 g serbuk.

Penetapan kadar Campur 1 g serbuk dengan 5 ml larutan natrium hidroksida P 10% dalam labu 200 ml. Tambahkan 100 g benzen P dan dididihkan hati-hati menggunakan pendingin refluks di dalam tangas air sehingga permukaan air lebih tinggi dari cairan di dalam labu, panaskan selama 6 jam, dinginkan dan timbang sampai bobot semula dengan penambahan benzen P. Pindahkan 50 g larutan benzen ke dalam corong pisah dan ekstraksi sekurangnya enam kali, tiap kali dengan 15 ml asam klorida 0,1 N. Lakukan uji terhadap 2 ml hasil ekstraksi terakhir untuk memastikan bahwa alkaloid terekstraksi sempurna. Didihkan kumpulan ekstrak selama 2-3 menit untuk menghilangkan sisa-sisa benzen, dinginkan dan encerkan dengan asam klorida 0,1 N hingga 1000 ml. Buat larutan 0,003% kuinin dalam dan larutan 0,003% sinkonin dalam asam klorida 0,1 N. Ukur serapan ketiga larutan tersebut pada panjang gelombang serapan maksimum 316 nm dan 348 nm. Hitung kandungan mg alkaloid golongan kuinin (X) dan alkaloid golongan sinkonin (Y) dalam 500 mg zat dengan rumus:

$$X = \frac{[A_{316} \times A_{348}(c)] - [A_{316}(c) \times A_{348}]}{[A_{316}(q) \times A_{348}(c)] - [A_{316}(c) \times A_{348}(q)]}$$

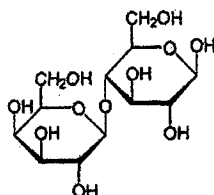
dan

$$Y = \frac{[A_{316} \times A_{348}(cq)] - [A_{316}(q) \times A_{348}]}{[A_{316}(c) \times A_{348}(q)] - [A_{316}(q) \times A_{348}(c)]}$$

A_{316} dan A_{348} berturut-turut adalah serapan larutan yang diuji, $A_{316}(q)$ dan $A_{348}(q)$ berturut-turut adalah serapan larutan yang mengandung kuinin untuk kadar 0,0001% dan $A_{316}(c)$ dan $A_{348}(c)$ berturut-turut adalah serapan larutan yang mengandung sinkonin untuk kadar 0,0001% pada masing-masing panjang gelombang 316 nm dan 348 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

LAKTOSA ANHIDRAT
Anhydrous Lactose



Laktosa [63-42-3]
C₁₂H₂₂O₁₁

BM 342,30

Laktosa Anhidrat terutama adalah beta laktosa atau campuran dari alfa dan beta laktosa.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Laktosa Anhidrat BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Sukrosa BPFi*; jangan dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fruktosa BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Dekstrosa BPFi*; bentuk anhidrat dari dekstrosa, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 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 *Laktosa Anhidrat BPFi*.

B. Lakukan Uji identifikasi B seperti yang tertera pada *Laktosa Monohidrat*, kecuali gunakan *Laktosa Anhidrat BPFi* untuk menggantikan *Laktosa Monohidrat BPFi* dalam *Larutan baku A* dan *B* dan gunakan laktosa anhidrat untuk *Larutan uji*.

C. Lakukan uji *Identifikasi C* seperti tertera pada *Laktosa Monohidrat*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan untuk sediaan yang mengandung laktosa anhidrat dalam campuran *metanol P-formamida P* (2:1).

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 5 bpj.

Kandungan anomer alpha dan beta Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pereaksi sililasi Buat campuran *piridin P-trimetilsililimidazol P* (72:28).

Campuran resolusi Buat campuran alfa laktosa monohidrat dan beta laktosa yang mempunyai perbandingan anomer lebih kurang 1:1, berdasarkan pada kandungan anomer alfa laktosa monohidrat dan beta laktosa yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 90 cm x 4 mm berisi fase cair *G19 3%* pada bahan penyangga *SIA*. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 215°, suhu injektor dan detektor pada lebih kurang 275°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 40 ml per menit.

Prosedur derivatisasi Masukkan lebih kurang 1 mg zat ke dalam vial 5-ml yang dilengkapi dengan tutup ulir, tambahkan 0,45 ml *dimetil sulfoksida P*, tutup vial rapat-rapat dengan tutup ulir, vorteks hingga larut. Tambahkan 1,8 ml *Pereaksi sililasi*, tutup vial rapat-rapat dan campur perlahan. Masukkan lebih kurang 1 mg *Campuran resolusi* ke dalam vial reaksi 5-ml kedua yang dilengkapi dengan tutup ulir, tambahkan 0,45 ml *dimetil sulfoksida P*, tutup vial rapat-rapat, vorteks hingga larut. Tambahkan 1,8 ml *Pereaksi sililasi*, tutup vial rapat-rapat dengan tutup ulir dan campur perlahan. Pertahankan kedua vial pada suhu ruang selama 20 menit sebelum digunakan.

Prosedur Suntikkan 2,0 µl *Campuran resolusi* yang telah diderivatisasi ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram. Ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif untuk derivat silil dari alpha laktosa dan lebih kurang 0,7 beta laktosa berturut-turut adalah 1,0; resolusi, *R*, antara kedua puncak tidak kurang dari 3,0. Dengan cara yang sama suntikkan 2,0 µl laktosa anhidrat yang telah diderivatisasi ke dalam kromatograf. Rekap kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase dari anomer alpha dalam zat uji dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_a}{r_a + r_b} \right)$$

r_a adalah respons puncak anomer derivat alpha silil; *r_b* adalah respons puncak anomer derivat beta silil. Hitung persentase anomer beta dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_b}{r_b + r_a} \right)$$

Syarat lain Memenuhi syarat *Wadah dan penyimpanan, Kejernihan dan warna larutan, Rotasi jenis* <1081>, *Batas mikroba* <51>, *Keasaman-kebasaaan, Sisa*

pemijaran <301>, Protein dan cemaran yang menyerap cahaya <1191>, seperti tertera pada *Laktosa Monohidrat*.

Penandaan Menyatakan jumlah alfa dan beta laktosa, tentukan berdasarkan kandungan anomer alfa dan beta.

LAKTOSA MONOHIDRAT Monohydrate Lactose

Laktosa [63-42-3]

$C_{12}H_{24}O_{12}$

BM 360,31

Laktosa Monohidrat merupakan disakarida alami yang diperoleh dari susu, mengandung 1 molekul Glukosa dan 1 molekul Galaktosa [*Catatan Laktosa monohidrat dapat dimodifikasi sesuai dengan sifat fisiknya. Dapat mengandung laktosa amorf dalam jumlah bervariasi.*]

Pemerian Serbuk putih, mengalir bebas.

Kelarutan Mudah larut dalam air secara perlahan-lahan; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Laktosa Monohidrat BPHI*; untuk uji identifikasi lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam. Untuk pengujian kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Sukrosa BPHI*; jangan dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fruktosa BPHI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Dekstrosa BPHI*; bentuk anhidrat dari dekstrosa, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kejernihan dan warna larutan Larutan 1 g zat dalam 10 ml air mendidih: larutan jernih dan hampir tidak berwarna. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 400 nm. Serapan dibagi tinggi puncak dalam cm tidak lebih dari 0,04.

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 *Laktosa Monohidrat BPHI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Penjerap Campuran *Silika gel P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak Buat larutan yang terdiri dari campuran *etilen diklorida P-asam asetat glasial P-metanol P-air* (50:25:15:10).

Pengencer Campuran *metanol P-air* (3:2).

Larutan baku A Buat larutan *Laktosa Monohidrat BPHI* dalam *Pengencer* dengan kadar 0,5 mg per ml.

Larutan baku B Buat larutan *Dekstrosa BPHI*, *Laktosa Monohidrat BPHI*, *Fruktosa BPHI* dan *Sukrosa BPHI* dalam *Pengencer* masing-masing dengan kadar 0,5 mg per ml.

Larutan uji Masukkan lebih kurang 25 mg zat ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Secara terpisah masing-masing totolkan 2 µl *Larutan baku A*, *Larutan baku B* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama lebih kurang 1 jam sebelum digunakan. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat dan elusi kembali lempeng dalam *Fase gerak* baru. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat. Semprot lempeng dengan larutan yang mengandung 0,5 g *timol P* dalam campuran *etanol P-asam sulfat P* (95:5). Panaskan lempeng pada suhu 130° selama 10 menit; bercak utama dan harga R_f dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A*. Uji tidak absah kecuali kromatogram dari *Larutan baku B* menunjukkan empat bercak yang terlihat jelas, abaikan bercak pada titik penolatan.

C. Larutkan 250 mg zat dalam 5 ml air. Tambahkan 3 ml *amonium hidroksida P*, panaskan dalam tangas air pada suhu 80° selama 10 menit: terjadi warna merah.

Rotasi jenis <1081> Antara +54,4° dan +55,9°; dihitung terhadap zat anhidrat, lakukan penetapan pada suhu 20°. Larutkan 10 g zat dalam 80 ml air dengan pemanasan hingga 50°. Biarkan dingin, tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida 6 N*. Diamkan selama 30 menit, encerkan dengan air hingga 100 ml.

Batas mikroba <51> Angka mikroba aerob total tidak lebih dari 100 per g; angka jamur dan ragi total tidak lebih dari 50 per g dan tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

Keasaman-kebasaan Larutkan 6 g zat dalam 25 ml *air bebas karbondioksida P* dengan pemanasan, dinginkan dan tambahkan 0,3 ml *fenolftalein LP*; larutan tidak berwarna, tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N*; diperlukan tidak lebih dari 0,4 ml hingga terjadi warna merah.

Air <1031> Metode I Antara 4,5% dan 5,5%; untuk pengujian sediaan yang mengandung laktosa monohidrat, gunakan campuran *metanol P-formamida P* (2:1).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk monohidrat dan tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk modifikasi monohidrat; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pemijaran pada suhu 600±25°.

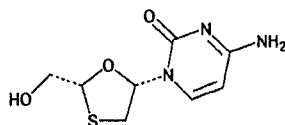
Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; larutkan 4 g zat dalam 20 ml air hangat, tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan air hingga 25 ml.

Protein dan cemaran yang menyerap cahaya Ukur serapan cahaya larutan 1% (b/v) pada rentang 210 - 300 nm. Serapan dibagi tinggi puncak dalam cm tidak lebih dari 0,25 pada rentang 210 - 220 nm dan tidak lebih dari 0,07 pada rentang 270 - 300 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.
Penandaan Jika pada etiket dinyatakan distribusi ukuran partikel, hal tersebut juga menunjukkan nilai rentang masing-masing untuk d_{10} , d_{50} dan d_{90} . Untuk laktosa monohidrat yang dimodifikasi, pada etiket harus dicantumkan metode modifikasi.

LAMIVUDIN

Lamivudine



(-)-1-[(2*R*,5*S*)-2-(Hidroksimetil)-1,3-oksatiolan-5-il] sitosin
[134678-17-4]
 $C_8H_{11}N_3O_3S$ BM 229,26

Lamivudin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_{11}N_3O_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Padat, putih atau hampir putih. Melebur pada suhu lebih kurang 176°.

Kelarutan Larut dalam air.

Baku pembanding *Lamivudin BPF1* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan dalam lemari beku, *Campuran Resolusi A Lamivudin BPF1*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan dalam lemari beku; *Campuran Resolusi B Lamivudin BPF1*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan dalam suhu ruang.

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 *Lamivudin BPF1*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan resolusi*, yang diperoleh pada uji *Batas lamivudin enantiomer*.

Serapan cahaya Tidak lebih dari 0,0015, lakukan seperti pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>

menggunakan larutan 50 mg per ml dalam air, menggunakan sel 4 cm pada panjang gelombang 440 nm.

Air <1031> *Metode 1c* Tidak lebih dari 0,2%.

Batas lamivudin enantiomer. Tidak lebih dari 0,3%, lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium asetat 0,1M Larutkan lebih kurang 7,7 g *amonium asetat P* dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan amonium asetat 0,1 M-metanol P* (95:5), saring dan awaudarakan.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi A Lamivudin BPF1*, larutkan dalam air hingga diperoleh kadar 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 air sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L45*. Pertahankan suhu kolom antara 15° dan 30°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara lamivudin dan lamivudin enantiomer tidak kurang dari 1,5 [*Catatan Waktu retensi relatif lamivudin dan lamivudin enantiomer masing-masing adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2.*]

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 μ l) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lamivudin enantiomer dalam zat yang digunakan dengan rumus :

$$100 \left(\frac{r_U}{r_U + r_S} \right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lamivudin enantiomer dan lamivudin.

Batas sisa pelarut Tidak lebih dari 0,2% etanol, tidak lebih dari 0,2% isopropil asetat, tidak lebih dari 0,1% metanol, tidak lebih dari 0,1% trietilamin dan tidak lebih dari 0,3% total sisa pelarut. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Ukur saksama lebih kurang 1 ml 2-pentanon, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan campuran *dimetil sulfoksida P*-air (1:1) sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku internal*, ke dalam labu tentukur 100-ml. Pada labu yang sama tambahkan masing-masing lebih kurang 100 μ l, *etanol anhidrat P*, *isopropilasetat P*, *metanol P* dan *trietilamina P*. Encerkan dengan campuran *dimetil sulfoksida P* dan air (1:1) sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, masukkan kedalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml Larutan baku internal, encerkan dengan campuran dimetil sulfoksida P dan air (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dengan kolom 50 m x 0,53 mm berisi bahan pengisi G1 berlapis film setebal 5 µm dan suatu sistem injektor split. Gas pembawa adalah hidrogen P pada tekanan 5 psig, laju alir lebih kurang 320 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut: mula-mula suhu kolom dipertahankan pada 70° selama 3 menit, kemudian ditingkatkan sebesar 30° per menit hingga 200° dan pertahankan suhu ini selama 6,5 menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 150° dan 250°.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 0,5 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing pelarut sisa dalam zat uji dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar masing-masing analit dalam mg per ml Larutan baku, W adalah bobot lamivudin yang digunakan dalam g; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak masing-masing analit terhadap baku internal yang diperoleh dari Larutan uji dan Larutan baku.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi<931>.

Larutan amonium asetat 0,025 M, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan asam salisilat Timbang saksama sejumlah asam salisilat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,625 µg per ml.

Larutan baku dan Larutan uji Gunakan Larutan baku dan Larutan uji seperti pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan asam salisilat dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam salisilat dalam zat dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar asam salisilat dalam µg per ml Larutan asam salisilat; W adalah bobot lamivudin dalam mg untuk pembuatan Larutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat yang diperoleh dari

Larutan uji dan Larutan asam salisilat. 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 selain asam salisilat yang diperoleh dari Larutan uji; r_s adalah jumlah respons puncak, tidak lebih dari 0,3% untuk puncak dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,4; tidak lebih dari 0,2% untuk puncak dengan waktu retensi lebih kurang 0,9; tidak lebih dari 0,1% asam salisilat; tidak lebih dari 0,1% cemaran lain; dan tidak lebih dari 0,6% total cemaran.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan amonium asetat 0,025 M Masukkan lebih kurang 1,9 g amonium asetat P ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam lebih kurang 900 ml air, atur pH hingga 3,8±0,2 dengan penambahan asam asetat P, encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Fase gerak Campuran Larutan amonium asetat 0,025 M-metanol P (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan isi 1 vial Campuran Resolusi B Lamivudin BPF1 dalam 2 ml Fase gerak.

Larutan baku timbang saksama sejumlah Lamivudin BPF1, larutkan dalam Fase gerak, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatograf terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara lamivudin dan lamivudin diastereomer tidak kurang dari 1,5 [Catatan Waktu retensi relatif Lamivudin dan Lamivudin diastereomer masing-masing lebih kurang 1,0 dan 0,9.] Lakukan kromatograf terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

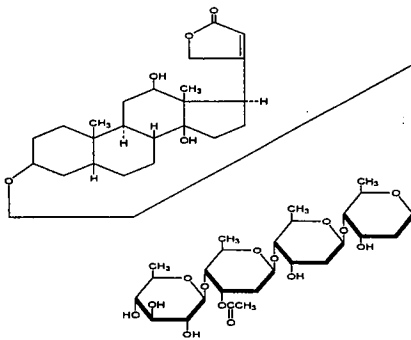
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg lamivudin, C₈H₁₁N₃O₃S, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Lamivudin 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 dan simpan pada suhu ruang.

LANATOSIDA C
Lanatoside C



3-[(*O*-β-*D*-Glukopiranosil-(1→4))-*O*-3-asetil-2,6-dideoksi-β-*D*-ribo-heksopiranosil-(1→4))-*O*-2,6-dideoksi-β-*D*-ribo-heksopiranosil]oksi]-12,14-dihidroksida-3β,5β,12β-kard-20(22)-enolida [17575-22-3]
C₄₉H₇₆O₂₀ BM 985,1

Lanatosida C mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₄₉H₇₆O₂₀, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur halus, putih atau sedikit kekuningan; higroskopik. Kehilangan air pada udara dengan kerapatan relatif rendah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; larut dalam 20 bagian metanol.

Baku pembanding *Lanatosida C BPF1*.

Identifikasi Uji A dapat diabaikan jika uji *B, C, D* dilakukan. Uji *B, C, D* dapat diabaikan jika uji *A* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah 1 mg zat yang dilarutkan dalam 0,3 ml *metanol P* dan digerus dengan 400 mg serbuk halus kalium bromida *P* kering hingga campuran homogen dan kering benar, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lanatosida C BPF1*. Bandingkan secara khusus adanya maksimum yang jelas pada 1260 cm⁻¹, dan intensitas maksimum pada 1740 cm⁻¹.

B. Pada uji *Senyawa sejenis*, pita bercak utama pada kromatogram yang diperoleh dari larutan (2) sesuai dalam

posisi, warna dan ukuran dengan kromatogram yang diperoleh dari larutan (3).

C. Suspensikan 0,5 mg zat dalam 0,2 ml *etanol P* 60%, tambahkan 0,1 ml larutan *asam 3,5-dinitrobenzoat P* 2% dalam *etanol P* dan 0,1 ml *natrium hidroksida 2 N*: terjadi warna lembayung.

D. Larutkan 5 mg zat dalam 5 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 0,05 ml *besi(III) klorida LP*, dan 2 ml *asam sulfat P* hingga membentuk lapisan dasar, diamkan. Terjadi cincin coklat tetapi tidak kemerahan pada permukaan batas kedua larutan, dan warna kuning kehijauan yang berubah menjadi hijau kebiruan yang menyebar ke lapisan atas.

Kejernihan larutan Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0% dalam *metanol P*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W7*, lakukan penetapan menggunakan larutan 2% dalam *metanol*.

Rotasi jenis <1081> +32,0° - +35,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan 2% dalam *metanol P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 100°-105° pada tekanan 11,14-18,57 mmHg sampai bobot tetap, menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan residu dari *Susut pengeringan*.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak campuran *toluen P-etanol P* diklorometan *P-air* (60:30:20:1).

Larutan 1 Timbang sejumlah zat larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 2,0%.

Larutan 2 Timbang sejumlah zat larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,2%.

Larutan 3 Timbang sejumlah *Lanatosida C BPF1* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,2%.

Larutan 4 Timbang sejumlah *Lanatosida C BPF1* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,030%.

Larutan 5 Timbang sejumlah *Lanatosida C BPF1* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,020%.

Larutan 6 Timbang sejumlah *Lanatosida C BPF1* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,010%.

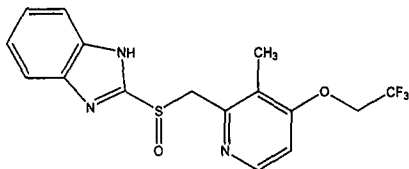
Prosedur Totolkan sepanjang 10 mm masing-masing 5 µl dari enam larutan diatas, pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara dingin dan masukkan kembali ke dalam bejana dengan arah yang sama. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara dingin selama 5 menit, semprot dengan *asam sulfat P* 5% dalam *etanol P* dan panaskan pada suhu 140° selama 15 menit.

Amati di bawah cahaya biasa. Pada kromatogram, setiap pita bercak lain selain pita bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari pita bercak yang diperoleh dari *Larutan 4*, tidak lebih dari 3 pita bercak lebih intensif dari pita bercak yang diperoleh dari *Larutan 6* dan tidak lebih intensif dari pita bercak dari *Larutan 5*.

Penetapan kadar Sebelum melakukan penetapan kadar, masukkan zat uji dan zat baku dalam desikator berisi larutan jenuh kalium tiosianat P selama 24 jam. Lakukan *Penetapan kadar* terlindung cahaya. Timbang saksama 50 mg dan larutkan dalam *etanol P* hingga diperoleh larutan 50,0 ml, encerkan 5,0 ml dengan *etanol P* hingga 100,0 ml. Pada 5,0 ml larutan tambahkan 3,0 ml *trinitrofenol basa LP*, biarkan di atas tangas air pada suhu 19°-21° selama 40 menit. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 484 nm, menggunakan campuran 5,0 ml *etanol P* dan 3,0 ml *trinitrofenol basa LP*. Hitung kandungan $C_{49}H_{76}O_{20}$ dari serapan yang diukur bersamaan, menggunakan *Lanatosid C BPFi*, dengan memperhatikan hasil dari *Susut pengeringan*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dari kaca kedap udara, terisi baik, terlindung cahaya; simpan di tempat dengan suhu tidak lebih dari 10°.

LANSOPRAZOL Lansoprazole



2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridinil]metil]sulfinil]benzimidazol [103577-45-3]

$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

BM 369,36

Lansoprazol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$.

Pemerian Serbuk; putih sampai putih kecokelatan.

Kelarutan Mudah larut dalam dimetilformamida, praktis tidak larut dalam air. Melebur pada suhu 160° disertai peruraian.

Baku Pembanding *Lansoprazol BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFi*: [2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridinil]metil]sulfonyl]benzimidazol] ($C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ BM 385,36); tidak boleh dikeringkan

sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Lansoprazol BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *metanol P* menunjukkan serapan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Lansoprazol BPFi*.

Air <1031> Metode Ia Tidak lebih dari 0,10%, lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dengan 50 ml campuran kering *piridin P* dan *etilenglikol P* (9:1 - 8:2) sebagai pelarut.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,10%.

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Air.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P*-air-trietilamin P (160:40:1), saring dan awaudarkan. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Campuran *Larutan A* dan *Larutan B* (9:1).

Larutan blangko Campuran *Pengencer* dan *metanol P* (9:1).

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan A* dan *Larutan B* dengan perbandingan beragam seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Bila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan resolusi [Catatan Siapkan segera sebelum digunakan.] Larutkan masing-masing 5 mg *Lansoprazol BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFi* dalam 200 ml *metanol P*. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFi* dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan bila perlu bertahap dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku [Catatan Lakukan penyuntikan dalam waktu 10 menit setelah larutan disiapkan.] Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFi* dan larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan bila perlu bertahap dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan Uji [Catatan Lakukan penyuntikan dalam waktu 10 menit setelah larutan disiapkan.] Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam

labu tentukur 10-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Tabel 1

| Waktu (Menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Elusi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0 – 40 | 90→20 | 10→80 | gradien linier |
| 40 – 50 | 20 | 80 | isokratik |
| 50 – 51 | 20→90 | 80→10 | gradien linier |
| 51 – 60 | 90 | 10 | isokratik |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lansoprazol dan senyawa sejenis A lansoprazol tidak kurang dari 6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak perhatikan puncak lansoprazol dan cemaran seperti pada *Tabel 1*. Ukur respons puncak utama, tidak termasuk puncak yang diperoleh dari *Larutan blangko*. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat dengan rumus:

$$50 \left(\frac{CF}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif untuk masing-masing puncak cemaran (lihat *Tabel 2*), *C* adalah kadar *Lansoprazol BPFi* dalam µg per ml *Lansoprazol BPFi* dalam *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg lansoprazol yang digunakan pada *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak dari masing-masing cemaran *Larutan uji*; dan *r_s* adalah respons puncak lansoprazol *Larutan baku*.

Tabel 2

| Perkiraan waktu retensi relatif | Faktor respons relatif (<i>F</i>) | Nama | Batas (%) |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-----------|
| 1,1 | 1,22 | Senyawa Sejenis A Lansoprazol | 0,4 |
| 0,8 | 0,76 | Cemaran B | 0,1 |
| 1,2 | 1,27 | Cemaran C | 0,1 |
| - | 1,00 | Cemaran tunggal lain | 0,1 |

Total cemaran tidak lebih dari 0,6%

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pengencer Buat campuran air-asetonitril *P-trietilamina P* (60:40:1), dan atur pH hingga 10,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril *P-trietilamin P* (60:40:1), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah *Lansoprazol BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFi* dalam *Larutan pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah 4-etoksiasetofenon dan larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFi* dan larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 5,0 mg per ml. Pipet 1,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda, dan campur. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan diameter partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lansoprazol dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol* tidak kurang dari 5; lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Lansoprazol 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, tidak tembus cahaya.

KAPSUL LEPAS TUNDA LANSOPRAZOL Lansoprazole Delayed-Released Capsule

Kapsul Lepas Tunda Lansoprazol mengandung Lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Lansoprazol BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFi*: [2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridil]metil]sulfonil]benzimidazol] ($C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$, BM 385,36); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk isi kapsul yang setara dengan 5 mg lansoprazol, tambahkan 5 ml *metanol P*, kocok dan sentrifus. Pipet 0,1 ml beningan, tambahkan 10 ml *metanol P*. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Lansoprazol BPFi*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Pelepasan obat <961> *Metoda A*.

TAHAP ASAM

Media asam: 500 ml *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan segera penetapan jumlah $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ yang terlarut dengan mengukur serapan 25 ml *Larutan uji* yang disaring dan dibandingkan dengan serapan *Larutan baku Lansoprazol BPFi* dengan kadar lebih kurang 8% dari jumlah yang tertera pada etiket per 500 ml media tahap asam pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 306 nm menggunakan media tahap asam sebagai blangko. Jumlah *etanol P* yang digunakan tidak lebih dari 0,5% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan media tahap asam. Sejumlah 475 ml sisa yang terdapat dalam labu disolusi digunakan untuk pembuatan media disolusi tahap dapar.

Toleransi Dalam waktu 60 menit larut tidak lebih dari 10% (Q) $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

TAHAP DAPAR

Dapar persediaan Larutkan 65,4 g *natrium dihidrogen fosfat P*, 28,2 g *natrium hidroksida P* dan 12 g *natrium dodesilsulfat P* dalam air, dan encerkan hingga 4 liter.

Larutan blangko Buat campuran *Media tahap asam-Dapar persediaan* (19:17). Jika perlu atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P*.

Media disolusi tahap dapar Tambahkan 425 ml *Dapar persediaan* ke dalam 475 ml sisa yang terdapat dalam labu disolusi tahap asam. Jika perlu atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan segera penetapan $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ yang terlarut dengan mengukur perbedaan serapan alikuot dan serapan baku pada panjang gelombang lebih kurang 286 dan 650 nm menggunakan *Larutan blangko* sebagai blangko. Larutan baku dibuat dari sejumlah *Lansoprazol BPFi* dengan kadar lebih kurang 70% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam 900 ml *Larutan blangko*. Jumlah *metanol P* yang digunakan tidak lebih dari 2% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan *Larutan blangko*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk Uji keseragaman kandungan.

Larutan baku Timbang seksama sejumlah *Lansoprazol BPFi* larutkan dalam campuran *asetonitril P-natrium hidroksida 0,1 M LP* (7:3) hingga kadar lansoprazol lebih kurang 0,012 mg per ml.

Larutan uji Masukkan isi 1 kapsul ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 30 ml *natrium hidroksida 0,1 M* dan sonikasi hingga hancur. Tambahkan 65 ml *asetonitril P*, dinginkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Sentrifus sejumlah suspensi dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume filtrat dengan campuran *asetonitril P-natrium hidroksida 0,1 M* (7:3) hingga kadar lansoprazol lebih kurang 0,012 mg per ml.

Prosedur Ukur segera serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 294 nm, dengan spektrofotometer yang sesuai, menggunakan campuran *asetonitril P-natrium hidroksida 0,1 M* (7:3) sebagai *Larutan blangko*. Hitung jumlah dalam mg lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{LC}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

L adalah jumlah lansoprazol seperti tertera pada etiket kapsul; *C* adalah kadar *Lansoprazol BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar lansoprazol dalam mg per ml dalam *Larutan uji*, berdasarkan jumlah lansoprazol dalam etiket kapsul dan faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan diatas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 5 jam pada 60° menggunakan 1 g zat.

Penetapan Kadar Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan pengencer, Fase gerak dan Larutan resolusi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Lansoprazol*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah 4'-etoksiasetofenon dan larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 7,5 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFi* dan larutkan dalam campuran *natrium hidroksida 0,1 M-asetonitril P* (3:2) hingga kadar lebih kurang 3,0 mg per ml. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, campur. Encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml *Lansoprazol BPFi*.

Larutan uji Masukkan isi tidak kurang dari 10 kapsul, setara dengan lebih kurang 300 mg lansoprazol ke dalam labu Erlenmeyer 300 ml yang berisi 60,0 ml *natrium hidroksida 0,1 M*, dan sonikasi hingga hancur sempurna. Tambahkan 20,0 ml *asetonitril P* dan 20,0 ml *Larutan baku internal*, kocok dan sentrifus bagian suspensi. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume larutan jernih dengan *Pengencer* hingga larutan mengandung lansoprazol lebih kurang 0,1 mg per ml, dan saring menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm, dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatograf terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan 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 lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{LC}{D} \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

L adalah jumlah lansoprazol dalam mg, tiap kapsul seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Lansoprazol*

BPFi dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar lansoprazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah lansoprazol tiap kapsul yang tertera pada etiket dan tingkat pengenceran; *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 ruang.

LEMAK BULU DOMBA

Lanolin

Adeps Lanae

Lemak Bulu Domba adalah zat serupa lemak yang dimurnikan, diperoleh dari bulu domba *Ovis aries* Linne (Familia *Bovidae*) yang dibersihkan dan dihilangkan warna dan baunya. Mengandung air tidak lebih dari 0,25%. Boleh mengandung antioksidan yang sesuai tidak lebih dari 0,02%.

Pemerian Massa seperti lemak, lengket; warna kuning; bau khas.

Kelarutan Tidak larut dalam air; dapat bercampur dengan air lebih kurang dua kali beratnya; agak sukar larut dalam etanol dingin; lebih larut dalam etanol panas; mudah larut dalam eter, dan dalam kloroform.

Baku pembanding Lemak Bulu Domba BPFi.

Jarak lebur <1021> *Metode IV* Antara 38° dan 44°, lakukan penetapan menggunakan contoh yang telah didinginkan pada suhu antara 8° dan 10°.

Keasaman Untuk menetralkan asam bebas dalam 10,0 g zat: diperlukan tidak lebih dari 2,0 ml *natrium hidroksida 0,10 N*; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak lemak <491>*.

Kebasaan Larutkan 2,0 g zat dalam 10 ml *eter P*, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP*: larutan tidak berwarna merah.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,25; lakukan penetapan menggunakan 10,0 ml larutan yang dibuat sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 25 g zat, larutkan dalam 75 ml campuran pelarut *kloroform P-metanol P* (3:2), encerkan dengan campuran pelarut hingga 100,0 ml. Lakukan penetapan blangko menggunakan 10,0 ml campuran pelarut.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%

Asam dan basa larut air Hangatkan 10,0 g zat dengan 50 ml air di atas tangas uap, aduk terus hingga lemak meleleh dan terpisah sempurna pada pendinginan: lapisan

air hampir jernih dan bereaksi netral terhadap kertas lakmus P. Simpan lapisan air.

Senyawa mudah teroksidasi larut air Pada 10 ml larutan yang diperoleh dari penetapan *Asam dan basa larut air* tidak menghilangkan warna 50 µl kalium permanganat 0,10 N secara sempurna dalam waktu 10 menit.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan sebagai berikut: Refluks 1,0 g zat dengan 20 ml etanol P, dinginkan, tambahkan 1 ml asam nitrat 2 N, saring. Pada filtrat tambahkan 5 tetes larutan perak nitrat P dalam etanol P (1 dalam 50): larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari blangko yang ditambah 0,50 ml asam klorida 0,020 N.

Amonia Tambahkan 1 ml natrium hidroksida 1 N ke dalam 10 ml lapisan air yang diperoleh dari penetapan *Asam dan basa larut air*, uap yang terjadi tidak mengubah warna kertas lakmus P.

Bilangan iodum Antara 18 dan 36; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan bilangan iodum dalam Lemak dan Minyak Lemak* <491>, menggunakan 780 - 820 mg zat.

Vaselin Didihkan 500 mg zat dengan 40 ml etanol mutlak P: larutan jernih atau tidak lebih dari opalesen.

Senyawa asing [Catatan Lakukan uji dengan menggunakan pereaksi dan pelarut bebas pestisida. Bahan pembanding pestisida yang digunakan pada Larutan baku dapat diperoleh dari perdagangan.]

Larutan baku persediaan Buat larutan persediaan dalam heksan P masing masing hingga kadar 100 mg pestisida pembanding per liter. [Catatan Larutan baku persediaan pekat dapat disimpan di tempat gelap dalam wadah bersumbat kaca, dalam lemari pendingin pada suhu 2° - 5°, selama 1 tahun. Hampir semua pestisida dapat segera larut dalam heksan P, meskipun isomer heksaklorosikloheksan dan golongan DDT harus dilarutkan terlebih dahulu dengan sedikit mungkin aseton P kemudian diencerkan dengan heksan P hingga kadar yang ditentukan.]

Larutan baku Encerkan dengan saksama sejumlah volume Larutan baku persediaan secara kuantitatif dan bertahap dengan heksan P hingga diperoleh Larutan baku dengan kadar seperti pada Tabel. Simpan Larutan baku dalam wadah bersumbat kaca di tempat gelap pada suhu 2° - 5°, dan ganti setiap 2 bulan. [Catatan Jika diperlukan dapat dibuat dua atau lebih larutan baku masing-masing mengandung tidak lebih dari 8 pestisida pembanding. Pestisida pembanding untuk Larutan baku campuran harus dipilih berdasarkan waktu retensi relatif (seperti pada Tabel) yang cukup berbeda sehingga puncak kromatogram diharapkan tidak tumpang tindih dan harus dipilih serta dikombinasi sesuai untuk sistem dan detektor kromatografi yang digunakan.]

Sistem pembersih kromatografi permeasi gel.

Fase gerak Campuran diklorometan P-heksan P (1:1).

Alat Kromatograf permeasi gel dilengkapi dengan kolom 50 cm x 25 mm berisi 35 g butiran kopolimer stirena-divinilbenzen yang dimampatkan menjadi kolom dengan panjang 20 cm. *Fase gerak* dipompakan dengan laju alir lebih kurang 5 ml per menit, tekanan 8-11 Psi. Atur agar pemisahan fraksi eluat dari 12-28 menit, bilas selama 2 menit dan buang fraksi bilasan.

Kesesuaian sistem

ELUASI LEMAK BULU DOMBA Leburkan sejumlah tertentu zat dan saring dengan kertas saring berlipat ke dalam wadah. Timbang saksama 5,0 g filtrat hangat, masukkan ke dalam labu tentukur 25 ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam kolom kromatograf permeasi gel, eluasi dengan *Fase gerak*. Kumpulkan 100 ml eluat dalam gelas piala yang telah ditara masing-masing berisi 10 ml eluat; uapkan pelarut, dinginkan, timbang gelas piala dan isi, dan hitung jumlah lemak bulu domba yang diperoleh dari masing-masing 10 ml eluat. Kolom sesuai jika tidak kurang dari 96% lemak bulu domba tereluasi dalam 60 ml eluat pertama.

ELUASI PESTISIDA DARI LEMAK BULU DOMBA

Larutkan sejumlah diazinon, diklofention, bromofos etil, lindan dan dieldrin dalam *Fase gerak* untuk memperoleh larutan baku dengan kadar berturut-turut 0,4; 0,4; 1,0; 0,1; dan 0,6 µg per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini dalam labu tentukur 10-ml yang berisi 2 g Lemak Bulu Domba BPF1, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 5 ml larutan ini ke dalam kolom kromatografi permeasi gel dan eluasi dengan 160 ml *Fase gerak*. Buang 60 ml fraksi pertama dan kumpulkan 100 ml fraksi berikutnya (dari 60 - 160 ml). Masukkan kumpulan fraksi ke dalam konsentrator yang dilengkapi dengan labu penampung berskala, tambahkan 50 ml heksan P dan pekatkan dengan penguapan hingga 5 ml. Suntikkan lebih kurang 5 µl fraksi ini ke dalam kromatograf seperti tertera pada *Sistem kromatografi I* dan *Sistem kromatografi II*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak yang diperoleh dari 5 pestisida dalam Larutan baku. Hitung perolehan kembali masing-masing pestisida yang digunakan dalam larutan Lemak Bulu Domba BPF1 yang dipekatkan. Siapkan larutan uji dengan mencampur heksan P-larutan baku (1:1).

Suntikkan 5 µl Larutan uji ke dalam kromatograf seperti tertera pada *Sistem kromatografi I* dan *Sistem kromatografi II*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak dari masing-masing pestisida dalam Larutan uji. Bandingkan respons puncak yang diperoleh dari fraksi Larutan baku terhadap respons puncak pestisida yang diperoleh dari Larutan uji: tidak kurang dari 85% jumlah setiap pestisida yang ditambahkan diperoleh kembali.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 6 g zat yang telah dileburkan dengan memanaskan di atas tangas air dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 25 ml *Fase gerak*, encerkan dengan *Fase gerak*

sampai tanda dan saring. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam kolom dan eluasi dengan 160 ml *Fase gerak*. Buang 60 ml fraksi pertama dan kumpulkan fraksi berikutnya ke dalam evaporator. Pekatkan dengan penguapan di atas tangas air hingga 3 ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *heksan P* dan uapkan kembali untuk menghilangkan seluruh sesepora diklormetana, tambahkan *heksan P* hingga 3,0 ml.

Sistem kromatografi I Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor penangkap elektron dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 5% fase cair *G1* pada partikel penyangga *SIA 80 mesh-100 mesh*. Pertahankan suhu awal kolom pada 200°. [*Catatan Suhu awal kolom disesuaikan agar waktu retensi relatif p,p'-DDT dan etion lebih kurang 3,1 dan 2,56 terhadap klorpirifos.*] Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir diatur 60 ml per menit, hingga waktu retensi klorpirifos lebih kurang 4 menit.

Sistem kromatografi II Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor fotometri nyala dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase cair *G3* pada partikel penyangga *SIA 80 - 100 mesh*. Pertahankan suhu kolom pada 200°. [*Catatan Suhu awal kolom disesuaikan dengan waktu retensi relatif etion lebih kurang 3,36 terhadap klorpirifos.*] Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir diatur lebih kurang 60 ml per menit, hingga waktu retensi klorpirifos lebih kurang 4 menit. [*Catatan Tentukan kepekaan detektor untuk Sistem kromatografi I dan II: pilih atenuasi elektrometer sehingga penyuntikan 1,5 µg klorpirifos menghasilkan defleksi 50% dari skala penuh pada alat perekam. Jika*

kondisi detektor menyimpang dari rentang linier detektor, atur rentang linier dan rekam jumlah dalam ng klorpirifos yang menghasilkan defleksi 50% skala penuh pada kondisi ini.]

Prosedur [Catatan Prosedur di bawah ini harus diikuti untuk Sistem kromatografi I dan II.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak dalam kromatogram. Bandingkan respons puncak setiap residu pestisida dalam kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh dari setiap sistem kromatografi dengan respons puncak yang sesuai dengan waktu retensi dalam kromatogram *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam bpj, masing-masing residu pada zat dengan rumus:

$$30 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

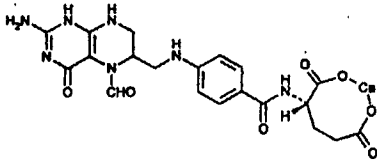
r_U dan r_S berturut-turut adalah luas puncak residu pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C adalah kadar pestisida pembanding dalam mg per liter *Larutan baku*; W adalah bobot zat uji dalam g: masing-masing residu tidak lebih dari 10 bpj dan jumlah seluruh residu yang ditetapkan tidak lebih dari 40 bpj.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, sebaiknya pada suhu ruang terkendali.

Tabel

| Pembanding pestisida | Larutan baku ($\mu\text{g} / \text{ml}$) | | Waktu retensi relatif terhadap klorpirifos | |
|---|---|--------------------------------|---|----------|
| | Detektor penangkap electron | Detektor fotometri nyala | Sistem 1 | Sistem 2 |
| Tetrakloronitrobenzen (TCNB) | 0,05 | - | 0,29 | 0,24 |
| Alfa heksaklorosikloheksan (alfa BHC) | 0,05 | - | 0,40 | 0,35 |
| Beta heksaklorosikloheksan (beta BHC) | 0,30 | - | 0,43 | 0,56 |
| Heksaklorobenzen (HCB) | 0,05 | - | 0,45 | 0,33 |
| Gamma heksaklorosikloheksan (Lindan) | 0,05 | - | 0,48 | 0,41 |
| Propetamfos | - | 0,30 | 0,48 | 0,42 |
| Diazinon | - | 0,20 | 0,52 | 0,40 |
| Diklofention | 0,10 | 0,20 | 0,67 | 0,56 |
| Ronnel | 0,30 | 0,40 | 0,81 | 0,66 |
| Heptaklor | 0,10 | - | 0,83 | 0,60 |
| Malation | - | 0,40 | 0,91 | 1,05 |
| Klorpirifos | 0,30 | 0,30 | 1,00 | 1,00 |
| Aldrin | 0,20 | - | 1,05 | 0,76 |
| Etil pirimifos | - | 0,40 | 1,14 | 1,14 |
| Klorfenvinfos | 0,40 | 0,40 | 1,17 | 1,40 |
| Heptaklor Epoksida | 0,20 | - | 1,29 | 1,17 |
| Klorfenvinfos Z | 0,40 | 0,50 | 1,30 | 1,51 |
| Etil Bromofos | 0,40 | 0,50 | 1,51 | 1,45 |
| 1,1'-Dikloro-2-(2-klorofenil)-2- (4klorofenil)etena o,p-DDE) | 0,30 | - | 1,55 | 1,51 |
| 1,1'-Dikloro-2-(4-klorofenil)-2-(4- klorofenil)etena p,p-DDE) | 0,30 | - | 1,88 | 1,86 |
| Stirofos | 0,60 | 0,80 | 1,58 | 1,97 |
| Alfa endosulfan | 0,40 | - | 1,63 | 1,47 |
| 1,1'-Dikloro-2-(2-klorofenil)-2-(4- klorofenil)etana o,p-TDE) | 0,40 | - | 1,90 | 2,19 |
| Dieldrin | 0,30 | - | 1,91 | 1,84 |
| Endrin | 0,40 | - | 2,13 | 2,29 |
| Beta endosulfan | 0,40 | - | 2,19 | 2,77 |
| 1,1 -Dikloro-2,2-bis(4-klorofenil)etana p,p-TDE) | 0,40 | - | 2,41 | 2,87 |
| 1,1,1 -Trikloro-2-(2-klorofenil)-2-(4- klorofenil)etana o,p-DDT) | 0,40 | - | 2,55 | 2,70 |
| Etion | 1,00 | 0,40 | 2,56 | 3,36 |
| Karbofenotion | 0,80 | 1,00 | 2,94 | 3,70 |
| 1,1,1 -Trikloro-2,2-bis(4-kloro- fenil)etana p,p-TDE) | 0,50 | - | 3,13 | 3,50 |
| Metoksiklor | 0,60 | - | 4,70 | 7,20 |
| Karbofenotion sulfon | 5,00 | - | 5,10 | 9,20 |
| Karbofenotion sulfoksida | 5,00 | - | 5,40 | 10,00 |

LEUKOVORIN KALSIMUM Leucovorin Calcium



Kalsium N-[p-[[[(6RS)-2-amino-5-formil-5,6,7,8-tetrahydro-4-hidroksi-6-pteridini]metil]amino] benzoil]-L-glutamat (1:1) [1492-18-8]
 $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ BM 511,50

Leukovorin Kalsium mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih kekuningan atau kuning; tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Leukovorin Kalsium BPF1*; [Catatan Zat ini sangat higroskopik.] Tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Leukovorin Kalsium BPF1*.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 17,0%.

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 50 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Gunakan hanya air deionisasi segar. Gunakan peralatan gelas aktinik rendah untuk larutan mengandung *Leukovorin kalsium* dan lindungi larutan terhadap cahaya. Lakukan penetapan segera.]

Larutan tetrabutylamonium hidroksida Larutkan *tetrabutylamonium hidroksida P* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 g per ml.

Larutan natrium fosfat monobasa 2 N Larutkan *natrium fosfat monobasa monohidrat P* dalam air hingga kadar lebih kurang 276 mg per ml.

Fase gerak Buat campuran 15 ml *Larutan tetrabutylamonium hidroksida* dan 835 ml air. Tambahkan 125 ml *asetonitril P*, atur pH hingga $7,5 \pm 0,1$ dengan penambahan *Larutan natrium fosfat monobasa 2 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml, atur kadar *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran 15 ml *Larutan tetrabutylamonium hidroksida* dan 900 ml air. Atur pH hingga $7,5 \pm 0,1$ dengan penambahan *Larutan natrium fosfat monobasa 2 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Leukovorin Kalsium BPF1*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 175 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan *asam folat P* dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 175 μ g per ml. Campur 1 bagian larutan ini dengan 4 bagian *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 - 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif leukovorin kalsium dan asam folat berturut-turut adalah 1,0 dan 1,6; resolusi, R, antara puncak leukovorin kalsium dan 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 15 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg leukovorin kalsium, $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0,1C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Leukovorin Kalsium BPF1*, dalam μ g 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, terlindung cahaya.

INJEKSI LEUKOVORIN KALSIMUM Leucovorin Calcium Injection

Injeksi *Leukovorin Kalsium* adalah larutan steril *Leukovorin Kalsium* dalam air untuk injeksi. Mengandung *Leukovorin*, $C_{20}H_{23}N_7O_7$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Leukovorin Kalsium BPF1*; [Catatan Zat ini sangat higroskopik.] Tidak boleh dikeringkan;

tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPF1* [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.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 6 mg leukovorin kalsium ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca 50 ml, tambahkan lebih kurang 40 ml *aseton P*, campur, sentrifus beberapa menit, dekantasi dan buang lapisan cair. Ulangi proses pencucian dengan penambahan 40 ml *aseton P*. Keringkan endapan yang diperoleh dengan bantuan aliran *nitrogen P* sampai kering: residu memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Leukovorin kalsium*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,95 unit Endotoksin FI per mg leukovorin kalsium.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Gunakan hanya air deionisasi segar. Gunakan peralatan gelas aktinik rendah untuk larutan mengandung leukovorin kalsium dan lindungi larutan terhadap cahaya. Lakukan penetapan segera].

Larutan *tetrabutylamonium hidroksida*, Larutan *natrium fosfat monobasa 2 N*, Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem *kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Leukovorin kalsium*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 9 mg leukovorin masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ke dalam corong pisah 60 ml, tambahkan 25 ml *diklorometan P*, kocok, biarkan lapisan memisah, buang ekstrak *diklorometan P*, Ulangi ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 ml *diklorometan P*, buang ekstrak *diklorometan*. Saring lapisan air, buang 5 ml filtrat pertama, kumpulkan sisa filtrat ke dalam labu *Erlenmeyer* bersumbat kaca.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* pada *Leukovorin kalsium*. Hitung jumlah dalam mg leukovorin, $C_{20}H_{23}N_7O_7$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$50 \left(\frac{473,45}{511,50} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

473,45 dan 511,50 berturut-turut adalah bobot molekul leukovorin dan leukovorin kalsium anhidrat; C adalah

kadar *Leukovorin Kalsium BPF1* anhidrat, dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi dalam ml yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET LEUKOVORIN KALSIMUM Leucovorin Calcium Tablet

Tablet *Leukovorin Kalsium* mengandung *Leukovorin*, $C_{20}H_{23}N_7O_7$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Leukovorin Kalsium BPF1*; [Catatan Zat ini sangat higroskopik.] Tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Asam 10-formilfolat BPF1*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg leukovorin kalsium ke dalam *Erlenmeyer*, tambahkan 10 ml air, kocok kuat, sonikasi selama 10 menit, saring. Pindahkan filtrat ke dalam tabung sentrifuga bersumbat, tambahkan lebih kurang 125 mg *amonium oksalat P*, kocok kuat, sentrifus hingga diperoleh beningan. Pindahkan beningan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat yang lain, tambahkan 1 ml *metanol P* dan 3 tetes *asam klorida P*, kocok kuat. Jika larutan keruh, tambahkan *metanol P* hingga diperoleh larutan yang jernih, jika perlu saring untuk membuang zat yang tidak larut. Dinginkan larutan pada suhu 0° sampai terbentuk endapan, sentrifus selama 1-2 menit. [Catatan Jika perlu tahap pendinginan dan sentrifus dapat diulangi untuk meningkatkan jumlah endapan.] Tuang beningan, tambahkan 2 ml *metanol P* ke dalam tabung, kocok kuat sampai endapan larut, pindahkan isi ke dalam gelas piala. Uapkan di udara hingga hampir kering dan keringkan residu pada suhu 50° selama 30 menit: Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Leukovorin Kalsium BPF1*.

B. Waktu retensi puncak kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, yang jika

perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Leukovorin Kalsium BPF1* dalam *Media disolusi* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Leukovorin Kalsium BPF1*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Serbukkan 1 tablet dan masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml. Saring, buang filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg leukovorin kalsium, $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$C \left(\frac{T}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Leukovorin Kalsium BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *T* adalah jumlah leukovorin kalsium, dalam mg tiap tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar leukovorin kalsium dalam µg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 2,5% dan total cemaran tidak lebih dari 4,0%. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase tiap puncak, selain puncak leukovorin pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_t} \right)$$

r_i adalah respons masing-masing puncak cemaran, dan *r_t* adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran air-metanol P (80:20).

Fase gerak Buat larutan *tetrabutylamonium fosfat* 0,005 M dalam *Pengencer*. Atur pH larutan hingga 7,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50%. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Leukovorin Kalsium BPF1* dan *Asam 10-formilfolat BPF1*, larutkan dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar leukovorin kalsium lebih kurang 500 µg per ml dan asam 10-formilfolat lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg leukovorin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml air, sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam 10-formilfolat dan leukovorin berturut-turut lebih kurang 2,3 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak leukovorin dan asam 10-formilfolat tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

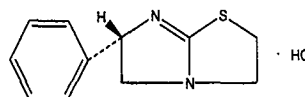
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg leukovorin, $C_{20}H_{23}N_7O_7$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{473,45}{511,50} \right) C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

473,45 dan 511,50 berturut-turut adalah bobot molekul leukovorin dan leukovorin kalsium anhidrat; *C* adalah kadar *Leukovorin Kalsium BPF1* anhidrat, dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg leukovorin dalam tiap tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar leukovorin, dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah 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 baik, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

LEVAMISOL HIDROKLORIDA Levamisole Hydrochloride



(-)-2,3,5,6-Tetrahydro-6-fenilimidazol [2,1-b] tiazol mono hidroklorida [16595-80-5]
 $C_{11}H_{12}N_2S.HCl$

BM 240,75

Levamisol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{11}H_{12}N_2S.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga krem muda; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metanol; praktis tidak larut dalam eter; sukar larut dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Levamisol Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Levamisol Hidroklorida BPFI*.

B. Warna, ukuran dan harga R_f bercak utama dari *Enceran larutan uji* sesuai dengan *Larutan uji* pada uji *Kemurnian kromatografi* jika diamati di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kesempurnaan melarut <901> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan 500 mg zat dalam 10 ml air.

Warna larutan Lakukan penetapan menggunakan larutan yang diperoleh pada *Kesempurnaan melarut*: larutan harus tidak berwarna atau berwarna tidak lebih intensif dari warna larutan padanan yang dibuat dengan mencampur 2,5 ml *Larutan padanan F* yang dibuat menurut cara yang tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291> dengan 97,5 ml asam klorida 0,12 *N*.

Serapan cahaya Lakukan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Serapan larutan 1 mg per ml zat uji dalam asam klorida metanol 0,2 *N* pada panjang gelombang 310 nm tidak lebih dari 0,20.

Jarak lebur <1021> Antara 226° dan 231°.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Rotasi jenis <1081> Antara -121,5° dan -128,0°, lakukan penetapan menggunakan larutan 500 mg per 10 ml air.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran toluen *P*-aseton *P*-amonium hidroksida *P* (60:40:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam metanol *P* hingga kadar 50 mg per ml.

Enceran larutan uji Encerkan 1,0 ml *Larutan uji*, dengan metanol *P* hingga 10 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levamisol Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam metanol *P* hingga kadar 5 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan 1,0 ml *Larutan baku* dengan metanol *P* hingga 20 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji*, *Enceran larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm, biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan selama 15 menit. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Enceran larutan baku* (sesuai dengan 0,5% masing-masing cemaran). Paparkan lempeng dengan uap iodum dalam bejana tertutup selama 15 menit. Amati bercak: ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Enceran larutan baku* (sesuai dengan tidak kurang 0,5% masing-masing cemaran).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 30 ml etanol *P*. Tambahkan 5,0 ml asam klorida 0,01 *N* dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 *N* LV. Lakukan penetapan kedua titik infleksi secara potensiometrik. Hitung volume dalam ml natrium hidroksida 0,1 *N* yang digunakan antara kedua titik tersebut.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 *N*
setara dengan 24,08 mg $C_{11}H_{12}N_2S.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

TABLET LEVAMISOL HIDROKLORIDA Levamisole Hydrochloride Tablet

Tablet Levamisol Hidroklorida mengandung Levamisol Hidroklorida setara dengan Levamisol, $C_{11}H_{12}N_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Levamisol Hidroklorida BPFI*; jangan dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama levamisol pada kromatogram dari *Larutan uji*, sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

B. Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji B* sesuai dengan *Larutan baku A* yang diperoleh pada uji *Kemurnian kromatografi*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{11}H_{12}N_2S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Levamisol Hidroklorida BPF1* dengan konsentrasi diketahui dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 214 nm. *Toleransi* dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{11}H_{12}N_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan secara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran toluen P-aseton P-amonium hidroksida P (60:40:1)

Larutan uji A Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg levamisol, masukkan ke dalam tabung reaksi. Tambahkan 5,0 ml metanol P kocok selama 2 menit, saring.

Larutan uji B Encerkan 1,0 ml *Larutan uji* dengan metanol P hingga 10,0 ml, campur.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Levamisol Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam metanol P, encerkan hingga kadar 2,4 mg per ml atau setara dengan 2,0 mg levamisol per ml.

Larutan baku B Encerkan 1,0 ml *Larutan baku* dengan metanol P hingga 20,0 ml.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji A*, *Larutan uji B*, *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi Campuran silika gel P setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih besar dari bercak utama *Larutan baku B*, masing-masing cemar tidak lebih dari 0,5%. Paparkan lempeng dengan uap iodum dalam bejana tertutup selama 15 menit. Tandai bercak: ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih dari *Larutan baku B* masing-masing cemar tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Buat larutan amonium fosfat monobasa P 0,75% dalam air, atur pH hingga 7 dengan penambahan diisopropilamina P.

Larutan B Gunakan asetonitril P.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran metanol P-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Levamisol Hidroklorida BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml air, goyang hingga larut, encerkan dengan metanol P sampai tanda, diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan resolusi Timbang saksama lebih kurang 20 mg levamisol hidroksida, larutkan dalam 5 ml natrium hidroksida 0,1 N dalam vial bertutup, panaskan pada suhu 100° selama 5 jam. Dinginkan, encerkan 1 ml larutan dengan metanol P hingga 25 ml, campur.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg levamisol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml air, kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 10 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0 - 5 | 80 → 20 | 20 → 80 | gradien linier |
| 5 - 7 | 20 | 80 | Isokratik |
| 7 - 8 | 20 → 80 | 80 → 20 | gradien linier |
| 8 - 12 | 80 | 20 | Isokratik |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk levamisol dan hasil degradasi utama berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, R , antara puncak levamisol dan hasil degradasi utama tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 3,0, faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg

levamisol, C₁₁H₁₂N₂S, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$1000 C \left(\frac{204,29}{240,75} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

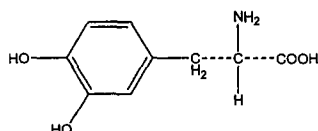
204,29 dan 240,75 berturut-turut adalah bobot molekul levamisol dan levamisol hidroklorida; C adalah kadar Levamisol Hidroklorida BPFi dalam mg per ml Larutan baku; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Penandaan harus menyatakan kandungan zat aktif dan garam yang digunakan dalam formulasi.

LEVODOPA

Levodopa



(-)-3-(3,4-Dihidroksifenil)-L-alanin [59-92-7]
C₉H₁₁NO₄ BM 197,19

Levodopa mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₉H₁₁NO₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; tidak berbau. Dalam keadaan lembab teroksidasi dengan cepat oleh oksigen udara dan warna menjadi lebih tua.

Kelarutan Mudah larut dalam asam klorida 3 N; sukar larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding Levodopa BPFi; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung 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.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Levodopa BPFi.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) dalam asam klorida 0,1 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Levodopa BPFi; daya serap masing-

masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti tertera pada Penetapan kadar.

Rotasi jenis <1081> Antara -160° dan -167°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam 10 ml asam klorida 1 N, tambahkan 5 g metenamin P, goyang hingga larut dan tambahkan asam klorida 1 N sampai tanda. Diamkan di tempat gelap pada suhu 25° selama 3 jam.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas tertera pada Tabel berikut:

| Tabel | | | |
|---------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------|
| Cemaran | Waktu Retensi Relatif | Faktor Respons Relatif (F) | Batas (%) |
| Senyawa sejenis | 0,9 | 2,4 | 0,1 |
| A Levodopa | | | |
| Levodopa | 1,0 | - | - |
| L-Tirosin | 1,3 | 2,7 | 0,1 |
| 3-Metoksitirosin | 1,6 | 1,2 | 0,5 |
| 1-Veratrilglisin | 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 tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Lindungi semua larutan dari cahaya dan pertahankan suhu pada 10° sampai disuntikkan pada kromatograf.]

Pengencer, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$1000 F \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

F adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel*; *C* adalah kadar *Levodopa BPF* 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*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Lindungi semua larutan dari cahaya dan pertahankan suhu pada 10° sampai disuntikkan pada kromatograf.]

Pengencer Campuran asam trifloroasetat *P*-air (1:1000).

Fase gerak Buat campuran *Pengencer-tetrahidrofuran P* (97:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Levodopa BPF*, *3-Metoksitirosin BPF* dan *L-Tirosin BPF*. Larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levodopa BPF*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1 "double-endedcapped"*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif levodopa, *L*-tirosin, *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 penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

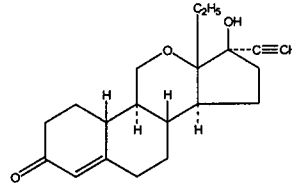
$$100 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Levodopa 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 tertutup rapat, tidak tembus cahaya, di tempat kering dan terlindung dari panas berlebih.

LEVONORGESTREL

Levonorgestrel



(-)-13-Etil-17-hidroksi-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-ona [797-63-7]

$C_{21}H_{28}O_2$

BM 312,45

Levonorgestrel mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{28}NO_2$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau praktis putih; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Norgestrel BPF*; 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 *Levonorgestrel BPF*.

B. Memenuhi syarat uji *Rotasi jenis* dan *Jarak lebur*, dapat digunakan untuk identifikasi membedakan dari *norgestrel*.

Jarak lebur <1021> Antara 232° dan 239°; jarak antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 4°.

Rotasi jenis <1081> Antara -30° dan -35°; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg zat per ml dalam *kloroform P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Gugus etinil Tidak kurang dari 7,81% dan tidak lebih dari 8,18%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 200 mg zat, larutkan dalam 40 ml *tetrahidrofuran P*. Tambahkan 10 ml larutan *perak nitrat P* (1 dalam 10), titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* secara potensiometrik menggunakan elektrode kalomel dan elektrode pembanding kaca tipe fiber yang

mengandung larutan kalium nitrat sebagai elektrolit. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 2,503 mg gugus etinil ($-C\equiv CH$)

Cemaran secara kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Cemaran secara kromatografi* dalam *Norgestrel*. Persyaratan dipenuhi jika total cemaran dalam *Larutan uji* tidak lebih dari 2,0% dan tidak ada cemaran tunggal yang lebih besar dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Norgestrel* menggunakan *Levonorgestrel BPF1* sebagai pengganti *Norgestrel BPF1*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET LEVONORGESTREL DAN ETINIL ESTRADIOL

Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol Tablet

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 3 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 sejumlah serbuk tablet setara dengan 4 mg levonorgestrel. Tambahkan 250 ml campuran *isooktana P* dan *kloroform P* (3:1). Sonikasi selama 3 menit, kocok secara mekanik selama 30 menit. Saring dan uapkan filtrat sampai kering dengan penguap rotasi hampa udara. Larutkan residu dalam 3 ml *kloroform P* dan masukkan dengan menggunakan pipet ke dalam corong pisah 60-ml yang berisi 18 ml *isooktan P*, bilas labu penguap dengan 3 ml *kloroform P* dan masukkan bilasan ke dalam corong pisah. Tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 1 N*, kocok kuat, dan biarkan lapisan memisah. Buang lapisan air di bawah, saring fase organik melalui 3 g *natrium sulfat anhidrat P* di atas kertas saring, ke dalam gelas piala 50 ml. Bilas kertas saring dengan sejumlah kecil campuran *isooktan P* dan *kloroform P* (3:1), tambahkan bilasan ke dalam filtrat, dan uapkan di bawah aliran *nitrogen P* di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam 1 - 2 ml *toluen P* panas dan masukkan ke wadah vial dengan menggunakan pipet. Pekatkan larutan hingga lebih kurang 0,1 ml

dengan dialiri *nitrogen P* sambil dipanaskan. [Catatan Pada tahap ini, bagian hablur yang menempel di dinding vial harus dipindahkan ke bagian dasar dan dilarutkan kembali.] Simpan vial yang berisi larutan toluen jernih pada 4° semalam sampai terjadi penghabluran. Pindahkan dan buang larutan dengan menggunakan pipet, bilas hablur dua kali, tiap kali dengan 0,5 ml *eter anhidrat P*, buang cairan bilasan. Keringkan vial yang berisi hablur dalam desikator hampa udara pada 60° selama 4 jam. Lakukan penetapan suhu lebur terhadap hablur tersebut seperti tertera pada *Penetapan jarak lebur atau suhu lebur <1021> Metode I*: suhu lebur tidak kurang dari 220° .

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml *polisorbat 80 P* (5 μ g 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku [Catatan *Volume etanol P* yang digunakan untuk melarutkan baku pembanding tidak lebih 2% dari total volume.] Timbang saksama masing-masing *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 alikuot dari masing-masing bejana dan saring melalui penyaring polifiniliden, buang 10 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 15 cm x 4 mm yang berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif etinil estradiol dan levonorgestrel berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μ l) *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 BPFi* atau *Etinil Estradiol BPFi* 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 tertera pada *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P-air* (350:150:450). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Norgestrel BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Etinil Estradiol BPFi*, 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 berisi *norgestrel* dan *etinil estradiol* berturut-turut lebih kurang 15 µg per ml dan 3 µg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm, dan kolom 15 cm x 4,6 mm 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara dua puncak utama tidak kurang dari 2,5; waktu retensi relatif *etinil estradiol* dan *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

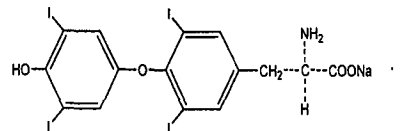
respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *levonorgestrel*, C₂₁H₂₈O₂ dan *etinil estradiol*, C₂₀H₂₄O₂, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0,2C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Norgestrel BPFi* atau *Etinil Estradiol 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 baik.

LEVOTIROKSIN NATRIUM Levothyroxine Sodium



L-Tirosin hidrat mononatrium [25416-65-3]

C₁₅H₁₀I₄NNaO₄.xH₂O

Anhidrat [55-03-8]

BM 798,85

Levotiroksin Natrium adalah garam natrium isomer levotiroksin, zat aktif fisiologis yang diperoleh dari kelenjar tiroid hewan domestik yang biasa dimakan manusia atau dibuat secara sintesis. Berisi tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₁₅H₁₀I₄NNaO₄, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk higroskopik, kuning muda sampai warna kusam, tidak berasa; tidak berbau. Stabil di udara kering tetapi merah muda lemah bila terpapar cahaya.

Kelarutan sangat sukar larut dalam air; larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat panas; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter. pH larutan jenuh lebih kurang 8,9.

Baku pembanding *Levotiroksin BPFi*; gunakan tanpa dikeringkan; koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Liotironin BPFi*; gunakan tanpa dikeringkan; koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Pijarkan lebih kurang 50 mg zat dalam cawan platina, di atas nyala api: terjadi peruraian dan mengeluarkan uap iodum.

B. Pada lebih kurang 0,5 mg zat tambahkan 7,5 ml larutan asam natrium klorida (dibuat dengan mencampur 300 ml air, 250 ml *etanol P*, 100 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 100 ml *asam klorida P*) dan 1 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100). Diamkan di tempat gelap selama 20 menit dan tambahkan 1,25 ml *amonium hidroksida P*: terjadi warna merah muda.

Rotasi jenis <1081> Antara -5° dan -6° , lakukan penetapan menggunakan campuran *etanol P* dan *natrium hidroksida 1 N* (2:1) berisi setara dengan 30 mg levotiroksin natrium anhidrat per ml.

Air <1031> Metode III Tidak lebih dari 11,0%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama 500 mg zat, keringkan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60° dan tekanan tidak lebih dari 10 mmHg selama 4 jam.

Iodida anorganik Tidak lebih dari 0,08%.

Larutan ekstraksi Buat larutan *asam sulfat P* dalam air (1 dalam 100).

Larutan pembanding Timbang saksama sejumlah kalium iodida *P*, larutkan dalam air hingga kadar 0,131 mg setara dengan 0,100 mg per ml iodida. Pipet 0,6 ml larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *Larutan ekstraksi* sampai tanda. Tiap ml larutan pembanding mengandung 0,06 μg iodida. [Catatan Buat larutan saat akan digunakan.]

Larutan uji Masukkan 7,5 mg zat ke dalam gelas piala, tambahkan 100 ml *Larutan ekstraksi* dan sonikasi selama 5 menit.

Sistem elektroda Gunakan elektroda spesifik untuk iodida, penunjuk ion dan elektroda pembanding perak-perak klorida yang dihubungkan dengan pH meter yang bisa mengukur potensial dengan reproduibilitas minimum ± 1 mV seperti tertera pada *pH <1071>*.

Prosedur Masukkan *Larutan pembanding* ke dalam gelas piala yang berisi batang pengaduk magnetik. Bilas dan keringkan elektroda, masukkan ke dalam larutan, aduk selama 5 menit atau sampai terlihat stabil dan baca potensial dalam mV. Ulangi proses ini menggunakan *Larutan uji*. Memenuhi syarat jika *Larutan uji* mempunyai potensial, dalam mV, yang lebih tinggi dari *Larutan pembanding*.

Liotironin natrium Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam μg liotironin natrium, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{I}_3\text{NNaO}_4$, dengan rumus:

$$10C \left(\frac{672,96}{650,98} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

672,96 dan 650,98 berturut-turut adalah bobot molekul liotironin natrium dan liotironin; *C* adalah kadar *Liotironin BPFi* dalam μg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak liotironin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air dan *asetonitril P* (60:40) yang mengandung 0,5 ml *asam fosfat P* untuk 1000 ml larutan, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Natrium hidroksida 0,01 M dalam metanol P Larutkan 400 mg *natrium hidroksida P* dalam 500 ml air, dinginkan, tambahkan 500 ml *metanol P*.

Larutan baku persediaan Levotiroksin Timbang seksama *Levotiroksin BPFi*, larutkan *natrium hidroksida 0,01 M dalam metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan baku persediaan Liotironin Timbang seksama *Liotironin BPFi*, larutkan *natrium hidroksida 0,01 M dalam metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Buat pengenceran 1:100 menggunakan *Fase gerak*.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan Levotiroksin* dan *Larutan baku persediaan Liotironin*, masukkan dalam wadah yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar levotiroksin lebih kurang 10 μg per ml dan liotironin lebih kurang 0,2 μg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 μg zat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 2 manik kaca, pipet 10 ml *Fase gerak* ke dalam tabung dan campur dengan menggunakan pengaduk mekanik selama 3 menit. Sentrifus hingga diperoleh cairan bening, jika perlu saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak levotiroksin dan liotironin tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk levotiroksin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam μg *Levotiroksin natrium*, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{I}_4\text{NNaO}_4$, dengan rumus:

$$10C \left(\frac{798,85}{776,87} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

798,85 dan 776,87 berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin; *C* adalah kadar

Levotiroksin BPF_I dalam µg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak levotiroksin dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET LEVOTIROKSIN NATRIUM Levothyroxine Sodium Tablet

Tablet Levotiroksin Natrium mengandung Levotiroksin Natrium $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Levotiroksin BPF_I; gunakan tanpa dikeringkan; koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Liotironin BPF_I; gunakan tanpa dikeringkan; koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran amil alkohol tersier P-air-amonium hidroksida P (5:4:1), kocok, biarkan, gunakan bagian atas.

Pelarut Campuran metanol P-amonium hidroksida P (19:1).

Penampak bercak Tambahkan 65 ml asam klorida 2 N ke dalam 50 ml larutan natrium arsenit P (1 dalam 10) dalam natrium hidroksida 1 N, sambil diaduk. Campur 1 bagian volume larutan ini dengan 5 bagian volume larutan besi(III) klorida P (27 dalam 1000) dalam asam klorida 2 N dengan 5 bagian volume larutan kalium heksasianoferat(III) P (35 dalam 1000) yang dibuat segar.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg Levotiroksin BPF_I, larutkan dalam 100 ml Pelarut. Encerkan 10,0 ml larutan dengan Pelarut hingga 50,0 ml.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 µg levotiroksin natrium, kocok dengan 2 ml campuran Pelarut dalam tabung sentrifuga dan sentrifus selama 10 menit.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi selulosa P setebal 0,1 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak, biarkan merambat hingga 10 cm. Angkat lempeng, keringkan di udara, semprot dengan Penampak bercak: harga R_f bercak biru dari Larutan uji sesuai dengan yang diperoleh dari Larutan baku.

Disolusi <1231> [Catatan Semua wadah yang berhubungan langsung dengan larutan yang mengandung

levotiroksin natrium terbuat dari kaca. Jangan gunakan pengaduk bentuk dayung dengan pelapis sintetik.]

CARA 1

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,01 N yang mengandung natrium lauril sulfat P 0,2%.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah levotiroksin natrium yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol P dan asam fosfat P 0,1% (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Buat larutan persediaan Levotiroksin BPF_I dalam metanol P dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Encerkan larutan persediaan ini dengan Media disolusi hingga diperoleh kadar yang diperkirakan sama dengan Larutan uji.

Larutan uji [Catatan Sebelum digunakan periksa penyerapan penyaring terhadap obat.] Gunakan alikuot.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 800 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

CARA 2

Jika produk memenuhi persyaratan uji ini, maka pada etiket dicantumkan "Memenuhi syarat Cara Disolusi 2"

Media disolusi, Alat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti tertera pada Cara 1.

Waktu: 15 menit.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

CARA 3

Jika produk memenuhi persyaratan uji ini, maka pada etiket dicantumkan "Memenuhi syarat Cara Disolusi 3".

Media disolusi, Alat, Waktu, Larutan baku, dan Larutan uji Lakukan seperti tertera pada Cara 1. [Catatan Larutan baku disaring seperti pada larutan uji.] Lakukan penetapan jumlah, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ yang terlarut dengan

cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P (65:35) dengan 0,5 ml asam fosfat P per liter, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm dan berisi bahan pengisi L10 dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, C₁₅H₁₀I₄NNaO₄, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₁₅H₁₀I₄NNaO₄, dari jumlah yang tertera pada etiket.

CARA 4

Jika produk memenuhi persyaratan uji ini, maka pada etiket dicantumkan "Memenuhi syarat Cara Disolusi 4".

Media disolusi: 500 ml asam klorida 0,01 N (untuk tablet yang pada etiketnya tercantum mengandung levotiroksin natrium antara 25 - 175 µg) dan 900 ml asam klorida 0,01 N (untuk tablet yang pada etiketnya tercantum mengandung levotiroksin natrium 200 atau 300 µg).

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah levotiroksin natrium yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P dan asam ortofosfat P 85% (700:500:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Buat larutan persediaan dengan cara menimbang saksama lebih kurang 100 mg *Levotiroksin BPFi* dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 80 ml *etanol P* dan 1 ml *asam klorida 1 N*, sonikasi selama lebih kurang 2 menit, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Encerkan larutan persediaan ini dengan campuran *etanol P*-air (1:1) hingga diperoleh larutan dengan kadar levotiroksin 0,01 mg per ml. Encerkan larutan ini dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar yang diperkirakan sama dengan *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan hasil sentrifus alikuot.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 12,5 cm x 4,0 mm dan berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap

Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 500 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, C₁₅H₁₀I₄NNaO₄, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₁₅H₁₀I₄NNaO₄, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Liotironin natrium Tidak lebih dari 2,0%; lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Levotiroksin Natrium*.

Larutan baku dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Levotiroksin Natrium*. Hitung jumlah dalam µg liotironin natrium, C₁₅H₁₁I₃NNaO₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{672,96}{650,98} \right) \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

672,96 dan 650,98 berturut-turut adalah bobot molekul liotironin natrium dan liotironin; C adalah kadar *Liotironin BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah jumlah dalam µg levotiroksin natrium yang terdapat pada serbuk tablet dalam *Larutan uji* seperti tertera pada etiket, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak liotironin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Levotiroksin Natrium*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 µg levotiroksin natrium, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 2 manik kaca, pipet 10 ml *Fase gerak* ke dalam tabung dan campur dengan pengaduk. Aduk secara mekanik selama 3 menit. Sentrifus hingga diperoleh beningan, jika perlu saring.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Levotiroksin Natrium*. Hitung jumlah dalam µg levotiroksin natrium, C₁₅H₁₀I₄NNaO₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$10C \left(\frac{798,85}{776,87} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

798,86 dan 776,87 berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin; *C* adalah kadar Levotiroksin BPF1 dalam µg per ml Larutan baku; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak levotiroksin dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Cantumkan pada etiket cara uji disolusi yang dipenuhi, bila tidak menggunakan Cara 1.

LIDOKAIN HIDROKLORIDA

Lignokain Hidroklorida Lidocaine Hydrochloride

2-(Dietilamino)-2',6'-asetoksilidida monohidroklorida monohidrat [6108-05-0]

C₁₄H₂₂N₂O.HCl.H₂O BM 288,82
Anhidrat [73-78-9] BM 270,80

Lidokain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,5% C₁₄H₂₂N₂O.HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa sedikit pahit.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding Lidokain BPF1; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas silika gel P selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Endotoksin BPF1 [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi; gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 300 mg zat dalam 5 - 10 ml air di dalam corong pisah, tambahkan 4 ml amonium hidroksida 6 N, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 ml kloroform P. Kumpulkan ekstrak kloroform, uapkan dengan aliran udara hangat dan keringkan residu dalam hampa udara di atas silika gel P selama 24 jam; spektrum serapan inframerah hablur yang diperoleh dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Lidokain BPF1.

B. Menunjukkan reaksi Klorida cara A, B, dan C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 74° dan 79°; lakukan pengeringan sebelum digunakan.

Air <1031> Metode I Antara 5,0% dan 7,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Sulfat Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 20 ml air, tambahkan 2 ml asam klorida 3 N, campur dan bagi menjadi 2 bagian. Pada bagian pertama tambahkan 1 ml barium klorida LP; larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari bagian kedua.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 20 bpj.

Syarat lain Jika pada etiket tertera lidokain hidroklorida steril, maka harus memenuhi persyaratan Sterilitas <71> dan Endotoksin bakteri <201> seperti tertera pada Injeksi Lidokain Hidroklorida. Jika pada etiket tertera lidokain hidroklorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, maka harus memenuhi syarat uji Endotoksin bakteri <201> seperti tertera pada Injeksi Lidokain Hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran asam asetat glasial P-air (50:930), atur pH hingga 3,40 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N. Campur lebih kurang 4 bagian volume larutan dengan 1 bagian volume asetoniitril P, hingga waktu retensi lidokain lebih kurang 4 - 6 menit. Saring dengan penyaring membran (dengan porositas 1 µm atau lebih kecil) dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 85 mg Lidokain BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 0,5 ml asam klorida 1 N, jika perlu hangatkan, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang sejumlah metil paraben, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 229 µg per ml. Campur 2 ml larutan ini dengan 20 ml Larutan baku

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Lakukan kromatografi terhadap Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur; resolusi, *R*, antara puncak lidokain dan puncak metil paraben tidak kurang 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 lidokain hidroklorida, C₁₄H₂₂N₂O.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{270,8}{234,34} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

270,80 dan 234,34 berturut-turut adalah bobot molekul lidokain hidroklorida dan lidokain; C adalah kadar Lidokain BPFi dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI LIDOKAIN HIDROKLORIDA

Injeksi Lignokain Hidroklorida

Lidocaine Hydrochloride Injection

Injeksi Lidokain Hidroklorida adalah larutan steril Lidokain Hidroklorida dalam Air untuk Injeksi atau larutan steril yang dibuat dari Lidokain dengan penambahan asam klorida P dalam Air untuk Injeksi. Mengandung Lidokain Hidroklorida, C₁₄H₂₂N₂O.HCl, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Lidokain BPFi; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas silika gel P selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Endotoksin BPFi [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi; gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Masukkan ke dalam corong pisah sejumlah larutan injeksi setara dengan lebih kurang 300 mg lidokain hidroklorida, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 ml kloroform P, buang lapisan kloroform. Tambahkan 2 ml natrium hidroksida 2 N pada lapisan air dalam corong pisah, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 ml kloroform P. Kumpulkan ekstrak kloroform, uapkan dengan aliran udara hangat hingga kering. Larutkan hablur yang terbentuk dalam heksan P, uapkan dengan aliran udara hangat, keringkan residu dalam hampa udara di atas silika gel P selama 24 jam; spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Lidokain BPFi.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,1 unit Endotoksin FI per mg lidokain hidroklorida.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi volume kecil.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada Penetapan kadar lidokain hidroklorida dalam Injeksi Lidokain dan Epinefrin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I. Injeksi dapat dikemas dalam wadah dosis ganda 50 ml.

Penandaan Injeksi dengan kadar tertentu yang tidak dimaksudkan untuk injeksi langsung ke dalam jaringan, pada penandaan harus tertera bahwa injeksi harus diencerkan lebih dulu sebelum digunakan.

LARUTAN ORAL-TOPIKAL LIDOKAIN

HIDROKLORIDA

Larutan Oral-Topikal Lignokain Hidroklorida

Lidocaine Hydrochloride Oral Topical Solution

Larutan Oral-Topikal Lidokain Hidroklorida mengandung Lidokain Hidroklorida, C₁₄H₂₂N₂O.HCl, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung aroma yang sesuai, dan atau zat pemanis.

Baku pembanding Lidokain BPFi; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas silika gel P selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume larutan setara lebih kurang 300 mg lidokain hidroklorida ke dalam corong pisah. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 ml kloroform P, buang lapisan kloroform. Tambahkan 2 ml natrium hidroksida 2 N ke dalam lapisan air dalam corong pisah. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 ml kloroform P. Kumpulkan ekstrak kloroform, uapkan dengan aliran udara hangat hingga kering. Larutkan hablur yang terbentuk dalam heksan P, uapkan dengan aliran udara hangat dan keringkan residu dalam hampa udara di atas silika gel P selama 24 jam; spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Lidokain BPFi.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku dan Larutan resolusi Buat seperti tertera pada *Penetapan Kadar Lidokain Hidroklorida* dalam *Injeksi Lidokain dan Epinefrin*.

Larutan uji Ukur seksama sejumlah volume setara dengan 100 mg lidokain hidroklorida masukkan dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Lidokain Hidroklorida* dalam *Injeksi Lidokain dan Epinefrin*. Hitung jumlah dalam mg lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, dalam tiap ml larutan yang digunakan dengan rumus:

$$50 \left(\frac{270,80}{234,34} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

270,80 dan 234,34 berturut-turut adalah bobot molekul lidokain hidroklorida dan lidokain; C adalah kadar *Lidokain BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; V adalah volume larutan yang digunakan dalam ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI LIDOKAIN HIDROKLORIDA DAN EPINEFRIN

Lidocaine Hydrochloride and Epinephrine Injection

Injeksi Lidokain dan Epinefrin adalah larutan steril yang dibuat dari Lidokain Hidroklorida dan Epinefrin dengan penambahan *asam klorida P* dalam *Air untuk Injeksi* atau dari lidokain dan epinefrin dengan penambahan *asam klorida P* dalam *Air untuk Injeksi* atau dari lidokain hidroklorida dan epinefrin bitartrat dalam *Air untuk Injeksi*. Kadar epinefrin tidak lebih dari 0,002%. Mengandung lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dan epinefrin, $C_9H_{13}NO_3$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lidokain BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat; *Epinefrin Bitartrat BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFi [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi; gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Kejernihan dan warna larutan

Larutan uji Gunakan injeksi sebagai larutan uji.

Larutan baku Pipet 2,0 ml *iodum 0,100N LV* ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Periksa secara visual injeksi (*Larutan uji*), dalam tabung kaca jernih yang sesuai dengan latar belakang putih: tidak ada warna merah muda dan tidak ada endapan. Jika terdapat warna kuning pada *Larutan uji*, ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 460 nm: serapan *Larutan uji* tidak melebihi serapan *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,7 unit Endotoksin FI per mg lidokain hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,3 dan 5,5.

Syarat lain Memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Injeksi Lidokain Hidroklorida*. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar lidokain hidroklorida Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asam asetat glasial P-air* (50:930), atur pH hingga 3,40 dengan *natrium hidroksida 1 N*. Campur lebih kurang 4 bagian volume larutan dengan 1 bagian volume *asetonitril P*, hingga waktu retensi lidokain lebih kurang 4-6 menit. Saring dengan penyaring membran (dengan porositas 1 μm atau lebih kecil) dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang seksama lebih kurang 85 mg *Lidokain BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 0,5 ml *asam klorida 1 N*, jika perlu hangatkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung lidokain lebih kurang 1,7 mg per ml.

Larutan uji Ukur seksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 μg epinefrin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*, detektor elektrokimia dengan tegangan ± 650 mV, pengatur arus latar belakang dan pencatat yang sesuai. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$50 \left(\frac{270,80}{234,34} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

270,80 dan 234,34 berturut-turut adalah bobot molekul lidokain hidroklorida dan lidokain; *C* adalah kadar Lidokain 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.

Penetapan kadar Epinefrin Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran asam asetat glasial *P*-air (50:930), atur pH hingga 3,40 dengan penambahan natrium hidroksida 1 *N*. Larutkan 1,1 g natrium 1-heptansulfonat *P* ke dalam larutan ini dan tambahkan 1,0 ml dinatrium edetat 0,1 *M*. Campur lebih kurang 9 bagian volume larutan ini dengan 1 bagian volume metanol *P*, hingga waktu retensi epinefrin lebih kurang 4 - 6 menit. Saring dengan penyaring membran (dengan porositas 1 µm atau lebih kecil) dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Epinefrin Bitartrat BPF1, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 1,8 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 µg epinefrin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dan detektor elektrokimia dengan tegangan ±650 mV, pengatur arus latar belakang dan pencatat yang sesuai. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg epinefrin, C₉H₁₃NO₃, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

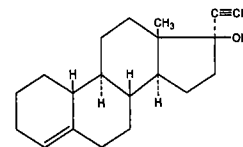
$$50 \left(\frac{183,21}{333,29} \right) \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

183,21 dan 333,29 berturut-turut adalah bobot molekul epinefrin dan epinefrin bitartrat; *C* adalah kadar Epinefrin Bitartrat BPF1 dalam µg per ml Larutan baku; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak epinefrin Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, tidak tembus cahaya.

Penandaan Penandaan menunjukkan bahwa injeksi tidak boleh digunakan jika berwarna merah muda atau lebih gelap dari kuning pucat atau jika terbentuk endapan.

LINESTRENOL Lynestrenol



19-Nor-17α-pregn-4-en-20-in-17β-ol [52-76-6]

C₂₀H₂₈O

BM 284,4

Linestrenol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₀H₂₈O, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam 15 bagian etanol, dalam 15 bagian etanol mutlak, dalam 12 bagian aseton, dalam 8 bagian kloroform dan dalam 12 bagian eter.

Baku pembanding Linestrenol BPF1

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Linestrenol BPF1.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 1% dalam metanol *P*, tidak menunjukkan maksimum pada rentang panjang gelombang antara 230-350 nm.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Campuran heptan *P*-aseton *P* (80:20).

Pelarut Campuran kloroform *P*-metanol *P* (9:1).

Larutan baku Timbang sejumlah Linestrenol BPF1, larutkan dalam Pelarut hingga kadar 0,25%.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam Pelarut hingga kadar 0,25%.

Larutan verifikasi Campuran volume sama Larutan baku dan Larutan uji.

Prosedur Totolkan masing-masing 2 µl Larutan baku, Larutan uji dan Larutan verifikasi pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi silika gel *G* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat

lempeng, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit, semprot dengan larutan *asam sulfat etanol P* 20%. Panaskan lagi pada suhu 105° selama 10 menit, biarkan dingin, amati lempeng pada sinar biasa dan di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* dan bercak utama *Larutan verifikasi* berupa bercak tunggal yang kompak.

D. Larutkan 1 mg zat dalam 1 ml *asam sulfat P*: terjadi warna jingga. Tambahkan 4 ml air, kemudian 6 ml *asam sulfat P*: larutan memberikan fluoresensi kuning kehijauan bila diamati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm.

Jarak lebur <1021> *Metode II* Antara 160° dan 164°.

Rotasi jenis <1081> -8° - -12°; lakukan penetapan menggunakan larutan 5% dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *n-heptan P-aseton P* (80:20).

Larutan 1 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 2%.

Larutan 2 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 0,020%.

Larutan 3 Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 0,010%.

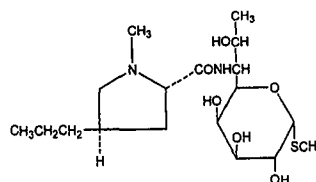
Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µl *Larutan 1*, 2 dan 3 pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara, semprot dengan larutan *asam fosfomolibdat P* 5 % dalam *etanol P* yang dibuat segar dan panaskan lempeng pada suhu 120° selama 15 menit. Bercak lain selain bercak utama dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2* dan tidak lebih dari satu bercak yang lebih intensif dari bercak *Larutan 3*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 40 ml *tetrahidrofur an P*, tambahkan 10 ml larutan *perak nitrat P* 10% dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 M LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 M*
setara dengan 28,44 mg $C_{20}H_{28}O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

LINKOMISIN HIDROKLORIDA Lincomycin Hydrochloride



Metil 6,8-dideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidina karboksamido)-1-tio-D-eritro-α-D-galacto-oktopiranosida monohidroklorida monohidrat [7179-49-9]

$C_{18}H_{34}N_2O_6 \cdot HCl \cdot H_2O$

Anhidrat

BM 461,02

BM 443,01

Linkomisin Hidroklorida mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 790 µg per mg, linkomisin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau atau berbau lemah; stabil terhadap pengaruh udara dan cahaya. Larutan bersifat asam dan memutar bidang polarisasi ke kanan.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam dimetilformamida; sangat sukar larut dalam aseton.

Baku pembanding *Linkomisin Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat dari linkomisin hidroklorida. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Endotoksin BPFi* [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi; gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan infra merah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Linkomisin Hidroklorida BPFi*.

Rotasi jenis <1081> Antara +135° dan +150°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 20 mg per 10 ml.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,0%.

Linkomisin B Gunakan kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*: luas puncak linkomisin B tidak lebih dari 5,0% dari total luas puncak linkomisin B dan linkomisin.

Syarat lain Jika pada etiket tertera linkomisin hidroklorida steril, maka harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Injeksi Linkomisin*. Jika pada etiket tertera linkomisin hidroklorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, maka harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Injeksi Linkomisin*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Tambahkan 13,5 ml asam fosfat P ke dalam 1000 ml air dan atur pH hingga 6,0 dengan penambahan amonium hidroksida P. Buat *Fase gerak* campuran larutan ini-asetonitril P-metanol P (780:150:150), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Linkomisin Hidroksida BPFi*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1,2 mg per ml, jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 12 mg zat, tambahkan 10,0 ml *Fase gerak*, kocok dengan pengocok mekanik selama 5 menit, dan jika perlu lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Lakukan seperti 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. Pertahankan suhu pada 46°, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,3; efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur [Catatan gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif linkomisin B dan linkomisin lebih kurang 0,5 dan 1,0. Hitung jumlah dalam µg linkomisin, C₁₈H₃₄N₂O₆S, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{CP}{W} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Linkomisin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi linkomisin dalam µg per mg *Linkomisin Hidroklorida BPFi*; W adalah bobot dalam mg linkomisin hidroklorida dalam *Larutan uji*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak linkomisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI LINKOMISIN HIDROKLORIDA Lincomycin Hydrochloride Injection

Injeksi Linkomisin Hidroklorida adalah larutan steril linkomisin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi* tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% setara dengan linkomisin, C₁₈N₃₄N₂O₆S, dari jumlah yang tertera pada etiket, dan mengandung benzil alkohol sebagai pengawet.

Baku pembanding *Linkomisin Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat dari linkomisin hidroklorida. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Endotoksin BPFi* [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi; gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mg linkomisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Linkomisin Hidroklorida*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Injeksi linkomisin hidroklorida*, setara lebih kurang 600 mg linkomisin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Linkomisin Hidroklorida*. Hitung jumlah linkomisin, C₁₈N₃₄N₂O₆S, dalam mg per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$0,625 \left(\frac{CP}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; C adalah kadar *Linkomisin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi linkomisin dalam μg per mg *Linkomisin Hidroklorida BPFi*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak linkomisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

KAPSUL LINKOMISIN HIDROKLORIDA Lincomycin Hydrochloride Capsule

Kapsul *Linkomisin Hidroklorida* mengandung *Linkomisin Hidroklorida* $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$, setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% linkomisin, $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Linkomisin Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat dari linkomisin hidroklorida. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Saring lebih kurang 20 ml alikuot. Pipet lebih kurang 5 ml filtrat ke dalam tabung reaksi kecil, tambahkan 250 μl larutan baku internal *natrium sulfat 0,01 M*. Uapkan hingga kering menggunakan sentrifuga hampa udara. Tambahkan 10,0 μl air, kocok menggunakan pengocok vorteks sampai larut. Masukkan larutan ke dalam pipa kapiler, tempatkan pada spektrofotometer Raman. Buat spektrum Raman pada kondisi alat yang sesuai seperti tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya <1191>*. Hitung intensitas Raman, lakukan koreksi garis dasar antara 660 cm^{-1} dan 720 cm^{-1} . Bagi hasil ini dengan perhitungan intensitas antara 966 cm^{-1} dan 994 cm^{-1} . Hitung jumlah $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, yang terlarut dibandingkan dengan larutan baku *Linkomisin Hidroklorida BPFi* dalam air dengan kadar tertentu.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 7,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Linkomisin 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 serbuk setara dengan lebih kurang 50 mg linkomisin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 40 ml *Fase gerak* dan kocok dengan pengocok mekanik selama 5 menit. Tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, saring.

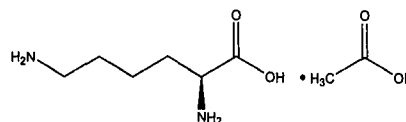
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Linkomisin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg linkomisin, $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{20}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Linkomisin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah potensi linkomisin dalam μg per mg *Linkomisin Hidroklorida BPFi*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak linkomisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

LISIN ASETAT Lysine Acetate



L-Lisin monoasetat [57282-49-2]

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

BM 206,24

Lisin Asetat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$, sebagai *L-lisin asetat*, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih tidak berbau; rasa asam.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *L-Lisin Asetat BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Arginin Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *L-Lisin Asetat BPFi*.

Rotasi jenis <1081> Antara +8,4° dan +9,9°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg per ml dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan menggunakan 730 mg zat dan kekeruhan tidak lebih dari 0,50 ml *asam sulfat* 0,020 N.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan 330 mg zat dan kekeruhan tidak lebih dari 0,10 ml *asam sulfat* 0,020 N.

Besi <331> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *isopropil alkohol P-amonium hidroksida P* (70:30).

Penampak Bercak Larutkan 200 mg *ninhidrin P* dalam 100 ml campuran *butil alkohol P- asam asetat 2 N* (95:5).

Larutan baku Timbang seksama sejumlah *Lisin Asetat BPFi*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml. [*Catatan Larutan mempunyai kadar yang setara dengan 0,5% larutan uji.*]

Larutan uji Timbang seksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan baku *Lisin Asetat BPFi* dan *Arginin Hidroklorida BPFi* dalam air dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,4 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan kesesuaian sistem* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan lempeng pada suhu antara 100° - 105° sampai bau amonia hilang. Semprot dengan *Penampak bercak*, dan panaskan pada suhu antara 100° - 105° selama 15 menit. Amati lempeng pada sinar terang. Bercak yang diperoleh dari *Larutan kesesuaian sistem* menunjukkan dua bercak yang terpisah. Bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dibandingkan dengan bercak utama dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang seksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml, larutkan dalam campuran 3 ml *asam format P* dan 50 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat*

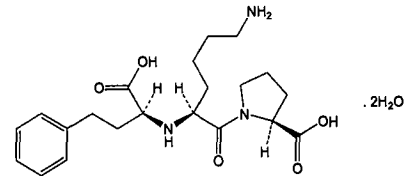
0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 10,31 mg $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot C_2H_4O_2$

Wadah dan Penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

LISINOPRIL

Lisinopril



(S)-1-[N²-[(S)-1-karboksi-3-fenilpropil]-L-lisil]-L-prolin dihidrat [83915-83-7]

$C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$

BM 441,52

Lisinopril mengandung, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{31}N_3O_5$ 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 pembanding *Lisinopril BPFi*.

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 BPFi*.

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 *asamasetat glasial P* dan 54,9 g *zink asetat P*, aduk sampai *zink asetat* 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 bpi.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi*, seperti 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 1 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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm 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*, rekam kromatograf dan ukur respons puncak seperti 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*, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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.

TABLET LISINOPRIL

Lisinopril Tablet

Tablet *Lisinopril* mengandung *lisinopril*, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, 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 0,1 N

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{31}NO_5$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Sediaan Lepas Segera, Alat Tipe 1 dan Tipe 2 pada Uji Disolusi <1231>*. Gabungkan sejumlah volume sama alikuot dari 6 atau 12 labu disolusi dan gunakan gabungan sampel sebagai alikuot. Suntikkan sejumlah volume alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{21}H_{31}N_3O_5$ 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) $C_{21}H_{31}N_3O_5$, 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 S_3 kecuali hasil memenuhi pada tahap S_1 atau S_2 . 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 tertera pada *Prosedur* dalam *Sediaan Lepas Segera, Alat Tipe 1 dan Tipe 2 pada Uji Disolusi <1231>*. Suntikkan sejumlah volume alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah *lisinopril*, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, 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) $C_{21}H_{31}N_3O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan fosfat, Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 BPF1, 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 BPF1 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan fosfat, Fase gerak, Pengencer dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur 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 BPF1 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 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- heksansulfonat P dalam 820 ml *Larutan fosfat*. Tambahkan 180 ml asetonitril P, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran air-metanol P (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Lisinopril BPF1, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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, C₂₁H₃₁N₃O₅, dalam masing-masing tablet yang digunakan dengan rumus :

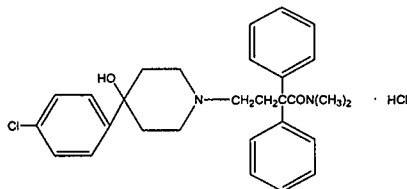
$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar Lisinopril BPF1 dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; L adalah jumlah dalam mg lisinopril per tablet seperti 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.

LOPERAMIDA HIDROKLORIDA Loperamide Hydrochloride



4-(*p*-Klorofenil)-4-hidroksi-*N,N*-dimetil- α , α -difenil-1-piperidina butiramidamonohidroklorida [34552-83-5]
 $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ BM 513,51

Loperamida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih sampai agak kuning; melebur pada suhu lebih kurang 225° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol, dalam isopropil alkohol dan kloroform; sukar larut dalam air dan dalam asam encer.

Baku pembanding *Loperamida Hidroklorida BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan.

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 *Loperamida Hidroklorida BPF1*.

B. Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 50 ml isopropil alkohol *P*, tambahkan 10 ml asam klorida 0,1 *N*, encerkan dengan isopropil alkohol *P* sampai tanda, campur. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini pada panjang gelombang antara 250 nm dan 300 nm, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Loperamida Hidroklorida BPF1*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Kandungan klorida Antara 13,52% dan 14,20%. Timbang saksama lebih kurang 13 mg zat, lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembakaran dengan Labu*

Oksigen <501>, menggunakan campuran 10 ml natrium hidoksida 0,02 *N* dan 2 tetes hidrogen peroksida *P* 30% sebagai larutan penyerap. Jika pembakaran telah sempurna dan gas hasil pembakaran telah terserap, cuci tutup, tempat contoh dan dinding bagian dalam labu dengan 50 ml isopropil alkohol *P*. Tambahkan 4 ml asam nitrat 0,1 *N* dan titrasi dengan raksa(II) nitrat 0,01 *N LV* menggunakan indikator difenilkarbazon *LP*.

Tiap ml raksa(II) nitrat 0,01 *N*
setara dengan 0,3545 mg klor

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-asam format *P* (85:10:5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar 10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam kloroform *P* hingga kadar 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm, biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda batas, biarkan kering di udara. Uapi lempeng dengan uap iodum. Harga R_f warna dan intensitas bercak *Larutan uji* sesuai dengan bercak *Larutan baku*, dan tidak terdapat bercak lain.

Penetapan kadar

Asam asetat netral Larutkan 10 mg α -nastiolbenzeina *P* dalam 100 ml asam asetat glasial *P*, dan titrasi dengan asam perkorat 0,1 *N LV* hingga terjadi warna hijau, volume titran dapat diabaikan.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 375 mg zat, larutkan dalam 25 ml *Asam asetat netral* dan tambahkan 10 ml larutan raksa(II) asetat *P* (dibuat dengan melarutkan 1 g raksa(II) asetat *P* dalam 33 ml *Asam asetat netral*). Titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N LV* hingga terjadi warna hijau yang sama seperti warna *Asam asetat netral*.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 51,35 $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPSUL LOPERAMIDA HIDROKLORIDA Loperamide Hydrochloride Capsule

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 BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-asam formiat *P* (85:10:5).

Penampak bercak Gunakan uap iodium.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPFi*, 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 bertutup, tambahkan 10 ml metanol *P*, kocok selama 5 menit dan saring.

Prosedur Gunakan 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±0,05 dengan penambahan natrium hidroksida 1 *N*, dan encerkan dengan air hingga 1000 ml dan campur.

Alat tipe I: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 50 µl alikuot, 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 BPFi* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPFi*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4 mm, berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatograf dan ukur respons puncak seperti 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:

$$2000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Loperamida Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET LOPERAMIDA HIDROKLORIDA Loperamide Hydrochloride Tablet

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 BPFi*;

tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μ l) alikuot 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 BPFI* 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 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 BPFI*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 8 cm x 4 mm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur ke dalam kromatograf 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*, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

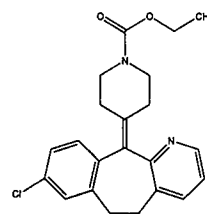
$$2000C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Loperamida 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, tidak tembus cahaya.

LORATADIN

Loratadine



Etil 4-(8-kloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]siklohepta

[1,2-b]piridin-11-ilidena)-1-piperidinkarboksilat

[79794-75-5]

$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

BM 382,88

Loratadin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam toluen; tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Loratadin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya; *Senyawa Sejenis A Loratadin BPFI*, [8-kloro-6,11-dihidro-11(4-piperidilidena)-5H-benzo [5,6]siklohepta[1,2-b]piridin ($C_{19}H_{19}ClN_2$, BM 310,83); Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat

dan terlindung cahaya; *Senyawa Sejenis B Loratadin BPFI*, [8- kloro- 6,11-dihidro- 11 (N- metil- 4-piperinilidena) - 5H-benzo [5,6]siklohepta [1,2-b] piridin (C₂₀H₂₁ClN₂, BM 310,83); Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Loratadin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 132° dan 137°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A loratadin dan senyawa sejenis B loratadin masing-masing tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1%; dan total cemaran tidak lebih dari 0,3%. [*Catatan Berdasarkan alur sintesa, lakukan uji 1 atau uji 2. Uji 2 direkomendasikan jika 4,8-dikloro-6,11-dihidro-H-benzo [5,6] siklohepta [1,2-b]piridin-11-on merupakan senyawa sejenis yang potensial.*]

Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Uji 1

Fase gerak dan Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Buat seperti *Larutan baku* pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu lakukan pengenceran secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,8 µg per ml.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Suhu kolom dipertahankan antara 25° - 35°, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]siklohepta[1,2-b] piridin-11-il)-1 piperidin-karboksilat etil dan loratadin berturut-turut adalah lebih kurang 0,79 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons

puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur seluruh respons puncak *Larutan uji* dan respons puncak utama *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran terhadap loratadin dengan rumus:

$$\left(\frac{10.000}{W}\right)\left(\frac{C}{F}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

C adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran, jika diketahui *F* adalah 0,25 untuk 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6] siklohepta [1,2-b] piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil; *r_i* adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak loratadin dalam *Larutan baku*; *W* adalah jumlah loratadin dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*: ditemukan tidak lebih dari 0,2% dari 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo [5,6] siklo hepta [1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil; tidak lebih dari 0,1% cemaran lain; total cemaran tidak lebih dari 0,3%.

Uji 2

Larutan A Larutkan 0,96 g garam *natrium asam 1-pentanasulfonat P* dalam 900 ml air. Atur pH hingga 3,00±0,05 dengan larutan *asam fosfat P* (1:10), encerkan dengan air sampai 1000 ml, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *Asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*, jika perlu lakukan penyesuaian seperti pada *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, *Senyawa Sejenis A Loratadin BPFI*, dan *Senyawa Sejenis B Loratadin BPFI*. Larutkan dalam *metanol P*, dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml *Larutan A* encerkan dengan *metanol P* sampai tanda hingga diperoleh larutan dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, dan larutkan dalam 2 ml *metanol P*. Tambahkan 2 ml *Larutan A*, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Elusi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0 | 75 | 25 | Isokratik |
| 0-20 | 75→50 | 25→50 | gradien linier |
| 20-30 | 50→40 | 50→60 | gradien linier |
| 30-35 | 40→30 | 60→70 | gradien linier |
| 35-45 | 30 | 70 | Isokratik |
| 45-50 | 30→75 | 70→25 | tahap gradien |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dan faktor respons: lihat *Tabel*; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A loratadin dan senyawa sejenis B loratadin tidak kurang dari 1,5; dan simpangan baku relatif respons puncak loratadin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran loratadin dengan rumus:

$$\left(\frac{100}{F}\right)\left(\frac{C_s}{C_r}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

C_s adalah kadar *Loratadin BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*, C_r adalah kadar loratadin dalam mg per ml *larutan uji*, F adalah faktor respons relatif seperti ditunjukkan dalam tabel ($F=1,0$ untuk cemaran yang tidak diketahui); r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak loratadin dalam *Larutan baku*.

Tabel

| Senyawa sejenis | Waktu retensi relatif terhadap loratadin | Faktor respons relatif (F) terhadap loratadin |
|---|--|---|
| Senyawa sejenis loratadin A | 0,50 | 1,00 |
| Senyawa sejenis loratadin B | 0,53 | 0,89 |
| 8-Kloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin-11-on | 0,70 | 0,60 |
| 8-kloro-6,11-dihidro-11-[N-metil-4-piperidinil] 11-hidroksi-5H-benzo[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin | 0,75 | 0,46 |
| 4,8-Dikloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin-11-on | 1,23 | 0,92 |
| 8-kloro-6,11-dihidro-11-[N-etoksikarbonil-4-piperidinil]11-hidroksi-5H-benzo[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin | 1,60 | 0,42 |
| 4,8-Dikloro-6,11-dihidro-11-[N-etoksikarbonil-4-piperilidena-5H-benzo[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin | 1,83 | 1,08 |
| Loratadin | 1,0 | 1,0 |

Penetapan Kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M Masukkan lebih kurang 1,74 g *kalium fosfat dibasa anhidrat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kalium fosfat dibasa 0,6 M Masukkan lebih kurang 105 g *kalium fosfat dibasa anhidrat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M-metanol P-asetonitril P* (7:6:6), atur pH hingga 7,2 dengan penambahan larutan *asam fosfat P 10%*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam klorida 0,05 N Masukkan 500 ml air ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 83 ml *asam klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Pipet 50 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Pengencer Masukkan 400 ml *asam klorida 0,05 N* dan 80 ml *kalium fosfat dibasa 0,6 M* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan campuran *metanol P* dan *asetonitril P* (1:1) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPHI*, larutkan dengan *Pengencer*, bila perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 100-ml larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 1 ml per menit, pertahankan suhu kolom antara 25° - 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

C adalah kadar *Loratadin BPHI* 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 20° - 30°.

LARUTAN ORAL LORATADIN Loratadine Oral Solution

Larutan Oral Loratadin mengandung loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Loratadin BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan seperti tertera pada *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran etil eter P-dietilamin P (40:1) dalam bejana yang dinding bagian dalamnya dilapisi kertas saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Loratadin BPFI larutkan dalam diklorometan P hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 10 mg loratadin, ke dalam tabung sentrifuga. Tambahkan 10 ml natrium hidroksida 0,2 N dan 2,0 ml diklorometan P. Kocok selama 10 menit. Sentrifus dan buang lapisan air. Bercak utama *Larutan uji* mempunyai tinggi dan intensitas yang sama dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji*, sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Batas mikroba <51> Memenuhi syarat; tidak mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*. Jumlah mikroba aerobik total tidak lebih dari 100 koloni per ml; dan jumlah total ragi dan jamur tidak lebih dari 50 koloni per ml.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 3,1.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran 15 mMol natrium dodesilsulfat P dalam campuran air-asetonitril P (1:1). Atur pH hingga 2,6±0,1 dengan penambahan asam fosfat P, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran *Fase gerak* dan air (2:1).

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang saksama sejumlah Loratadin BPFI, larutkan dalam *Pengencer*, bila perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per ml.

Larutan kesesuaian sistem 2 Pipet 5 ml *Larutan kesesuaian sistem 1* ke dalam wadah yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga 50 ml.

Larutan resolusi Masukkan sejumlah volume larutan yang setara dengan 20 mg loratadin ke dalam tabung gelas bertutup ulir. Tambahkan 1 ml larutan hidrogen peroksida P 3%, campur. Tutup dan panaskan pada suhu 65° selama 18 - 24 jam. Biarkan dingin hingga suhu ruang, kemudian encerkan dengan *Pengencer* hingga 25 ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 5 mg loratadin, masukkan dalam

labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit, pertahankan suhu kolom antara 30° - 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif etil 4-[8-kloro-5,6dihidro-4-(hidroksimetil)-11H-benzo [5,6] siklohepta [1,2-b] piridin -11-ilidena]-1-piperidinkarboksilat; etil 4-[8-kloro-5,6 dihidro-2-(hidroksimetil)-11H-benzo [5,6] siklohepta [1,2-b]piridin-11-ilidena]-1-piperidin karboksilat dan loratadin berturut turut adalah 0,70; 0,84 dan 1,0. Resolusi, R, antara loratadin dan etil 4-[8-kloro-5,6 dihidro 2-(hidroksimetil)-11H-benzo [5,6] siklohepta [1,2-b] piridin-11-ilidena]-1-piperidin karboksilat tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak loratadin seperti tertera pada *Prosedur*: Faktor ikutan tidak kurang dari 0,7 dan tidak lebih dari 1,1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan respons puncak loratadin seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 50 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur seluruh respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam zat uji dengan rumus:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dalam *Larutan uji*, dan r_s adalah jumlah respons seluruh puncak selain puncak zat tambahan; Etil 4-[8-kloro-5,6-dihidro 4-(hidroksimetil)-11-H -benzo-[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin-11-ilidena] -1-piperidin karboksilat tidak lebih dari 0,3%; etil 4-[8-kloro-5,6 dihidro-2-(hidroksimetil)-11-H-benzo [5,6]-siklohepta [1,2-b] piridin-11-ilidena]-1-piperidin karboksilat tidak lebih dari 0,3% dan cemaran lainnya tidak lebih dari 0,2%. Jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kalium fosfat monobasa 0,05 M Timbang saksama lebih kurang 6,8 gr kalium fosfat monobasa P, masukkan kedalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, campur. Atur pH hingga 3,0±0,1 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran *Larutan kalium fosfat monobasa 0,05 M-asetonitril P* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *butil paraben P*, larutkan dan encerkan dengan campuran air dan *asetonitril P* (7:3) hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFi*, larutkan dalam *asetonitril P*, bila perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku internal*, 5 ml *Larutan baku persediaan* dan 12 ml air ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan campuran air-*asetonitril P* (7:3), campur.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah larutan setara dengan 5 mg *loratadin*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* kedalam labu, encerkan dengan campuran air-*asetonitril P* (7:3) sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm, berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 10 µm, laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Suhu kolom dipertahankan antara 20° - 30°. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *butil paraben* adalah lebih kurang 0,78 dan *loratadin* adalah 1,0; resolusi, *R*, antara *loratadin* dan *butil paraben* tidak kurang dari 1,9; faktor ikutan puncak *loratadin* dan *butil paraben* tidak lebih dari 1,6; 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* kedalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *loratadin*, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Loratadin BPFi* dalam larutan baku; *R_U* dan *R_S* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *loratadin* terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 2° - 25°.

TABLET LORATADIN

Loratadine Tablet

Tablet *Loratadin* mengandung *Loratadin*, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Loratadin BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan uji identifikasi seperti tertera pada *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran etil eter *P-dietilamina P* (40:1) dalam bejana yang dinding bagian dalamnya dilapisi kertas saring.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 20 mg *loratadin*, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5,0 ml campuran *kloroform P* dan *metanol P* (1:1), rotasi selama 30 menit dan sentrifus.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah lebih kurang 20 mg *Loratadin BPFi* larutkan dalam 5 ml campuran *kloroform P* dan *metanol P* (1:1), campur.

Volume penotolan 5 µl

Bercak utama *Larutan uji* mempunyai tinggi dan intensitas yang sama dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji*, sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi < 1231 >

Media: 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dengan serapan larutan baku *Loratadin BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang yang sama lebih kurang 280 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), *loratadin*, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M, *Larutan kalium fosfat* 0,6 M, *Fase gerak*, *Asam klorida* 0,05 N dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Loratadin*.

Larutan baku persediaan Buat seperti *Larutan baku* yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Loratadin*.

Larutan baku Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,8 µg per ml.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*.

waktu retensi relatif 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6] siklo hepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidin karboksilat etil dan loratadin berturut-turut adalah lebih kurang 0,79 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak pada *Larutan uji* dan puncak utama *Larutan baku*. Hitung persentase tiap cemaran dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2500 \left(\frac{C}{L} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Loratadin BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah loratadin dalam mg, dalam tiap tablet yang digunakan; *r_i* adalah luas puncak tiap cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah luas puncak loratadin dalam *Larutan baku*.

Tidak lebih dari 0,2% 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo [5,6] siklohepta [1,2-b] piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil; tidak lebih 0,1% tiap cemaran lainnya dan jumlah seluruh cemaran kecuali 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo [5,6] siklohepta [1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidin karboksilat etil, tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M, Larutan kalium fosfat dibasa 0,6 M, Fase gerak, Larutan asam hidroklorida 0,05 N, Pengencer dan Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Loratadin*.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 250-ml tambahkan 100 ml *asam klorida 0,05 N* dan kocok selama 40 menit atau sampai tablet hancur sempurna. Tambahkan 75 ml campuran *metanol P* dan *asetonitril P* (1:1), campur. Tambahkan 20 ml *kalium fosfat dibasa 0,6 M*, campur selama 5 menit. Encerkan dengan campuran *metanol P-asetonitril P* (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Loratadin*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3,5; faktor ikutan tidak lebih dari 1,7; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama, hitung jumlah dalam mg loratadin, C₂₂H₂₃ClN₂O₂ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

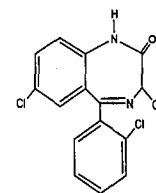
$$250 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Loratadin 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, dan simpan pada suhu antara 2°-30°. Jika dikemas dalam blister terlindung dari uap air yang berlebihan.

LORAZEPAM

Lorazepam



7-Kloro-5-(o-klorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroksi-2H-1,4-benzodiazepin-2-on [846-49-1]

C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂

BM 321,16

Lorazepam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Lorazepam BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Lorazepam BPF1, 7-Kloro-5-(o-klorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroksi-2H-1,4-benzodiazepin-2-on*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Lorazepam BPF1, 2-Amino-2',5-diklorobenzofenon*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lorazepam BPF1*.

B. Harga *R_f* bercak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan identifikasi* yang diperoleh dari uji *A* seperti tertera pada *Senyawa sejenis*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran kloroform P-dioksan P-asam asetat glasial P (91:5:4)

Penjerap Lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah dicuci dengan campuran kloroform P-etil asetat P-metanol P (2:1:1)

A. Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam kloroform P hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan identifikasi Timbang saksama sejumlah Lorazepam BPFI, larutkan dalam kloroform P hingga kadar 2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Lorazepam BPFI, larutkan dalam kloroform P hingga kadar 20 µg per ml.

Enceran larutan baku A dan B Encerkan sejumlah volume Larutan baku dengan kloroform P hingga kadar masing-masing 10 µg dan 4 µg per ml.

Prosedur Tidak lebih dari 30 menit setelah pembuatan, totolkan secara terpisah masing-masing 50 µl Larutan uji, Larutan identifikasi, Larutan baku, Enceran larutan baku A dan Enceran larutan baku B pada Penjerap dan biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan merambat 2 - 3 cm dari batas atas lempeng. Angkat lempeng tandai batas rambat dan biarkan mengering selama 30 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan intensitas tiap bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji dengan bercak utama yang diperoleh dari Larutan baku dan Enceran larutan baku A dan B: jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji tidak lebih dari 1,0%.

B. Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 10 ml, tambahkan 2,5 ml aseton P, kocok, biarkan mengendap, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis B Lorazepam BPFI, larutkan dalam aseton P hingga kadar 10 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah 50 µl Larutan uji dan 10 µl Larutan baku pada Penjerap. biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan merambat tidak kurang dari 10 cm di atas titik penolatan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot tipis dengan asam sulfat 2 N, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit dan semprot berturut-turut dengan larutan natrium nitrit P (1 dalam 1000), larutan amonium sulfamat P (1 dalam 200) dan larutkan N-(1-naftil) etilendiamin dihidroklorida P (1 dalam 1000), keringkan lempeng dengan aliran udara setiap kali setelah penyemprotan. Amati lempeng di bawah cahaya tampak: bercak yang diperoleh dari Larutan uji tidak lebih besar intensitas dan ukurannya dari bercak utama

dengan harga R_f sama yang diperoleh dari Larutan baku, setara dengan tidak lebih dari 0,01% senyawa sejenis B lorazepam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 50 ml N,N-dimetilformamid P. Titrasi dengan tetrabutyl amonium hidroksida 0,1 N LV, hindari terjadinya penyerapan karbon dioksida dari udara. Tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kaca dan kalomel yang mengandung larutan jenuh kalium klorida P dalam metanol P seperti tertera pada Titrimetri <711>. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml tetrabutylamonium hidroksida 0,1 N setara dengan 32,12 mg $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET LORAZEPAM

Lorazepam Tablet

Tablet Lorazepam mengandung Lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Lorazepam BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Senyawa sejenis B lorazepam BPFI, 2-Amino-2',5-diklorobenzofenon; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Senyawa Sejenis C Lorazepam BPFI, 6-Kloro-4-(o-klorofenil-2-kuinazolinakarboxaldehida); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Senyawa Sejenis D Lorazepam BPFI, Asam 6-kloro-4-(o-klorofenil-2-kuinazolina karboxilat); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Senyawa Sejenis E Lorazepam BPFI, 6-Kloro-4-(o-klorofenil-2-kuinazolinametanol); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama Larutan uji sesuai dengan puncak utama Larutan baku yang diperoleh pada Penetapan kadar.

B. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 15 mg lorazepam, tambahkan 40 ml aseton P, aduk selama 5 menit. Saring melalui kertas saring dengan porositas sangat halus yang sebelumnya telah dicuci dengan aseton P. Uapkan filtrat di atas tangas uap dengan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dalam 1 ml aseton P, tambahkan 20 ml isooktana P. Panaskan larutan di atas lempeng pemanas perlahan-lahan hingga mendidih dan uapkan hingga volume lebih kurang 10 ml. Angkat larutan dari lempeng pemanas, uapkan dengan aliran udara hingga kering. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 60°

selama 1 jam: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam minyak mineral P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Lorazepam BPFi.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit; 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$ yang terlarut dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera dalam Kromatografi <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Suntikkan 50 µl alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$ yang terlarut dengan membandingkan respons puncak alikuot dan larutan baku Lorazepam BPFi dengan kadar tertentu [Catatan Volume etanol yang digunakan untuk melarutkan Lorazepam BPFi tidak lebih dari 10% volume akhir Larutan.]

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q) dan dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman isi Lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 15 ml air dan kocok hingga tablet hancur. Tambahkan lebih kurang 60 ml etanol P, kocok selama 15 menit. Encerkan dengan etanol P sampai tanda dan sentrifus. Jika perlu encerkan sejumlah volume beningan yang diukur saksama dengan larutan etanol P (85 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 5 µg lorazepam per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Lorazepam BPFi, larutkan dalam larutan etanol P (85 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 5 µg lorazepam per ml.

Prosedur Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 230 nm terhadap blangko larutan etanol P (85 dalam 100). Hitung jumlah dalam mg lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah lorazepam dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; C adalah kadar Lorazepam BPFi dalam µg per ml Larutan baku; D adalah kadar lorazepam dalam µg per ml Larutan uji, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku.

Senyawa sejenis Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran kloroform P-dioksan P-asam asetat glasial P (91:5:4).

Penjerap Lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah dicuci dengan campuran kloroform P-etil asetat P-metanol P (2:1:1).

A. Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 4,0 mg lorazepam, masukkan ke dalam penyaringan kaca masir. Ekstraksi dua kali tiap kali dengan 1 ml kloroform P, kemudian dua kali, tiap kali dengan 1 ml metanol P. Kumpulkan filtrat dalam tabung sentrifuga. Uapkan filtrat dengan aliran gas nitrogen pada suhu ruang hingga kering. Larutkan residu dalam 2,0 ml kloroform P dan sentrifus, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Senyawa sejenis C lorazepam BPFi, Senyawa sejenis D lorazepam BPFi dan Senyawa sejenis E lorazepam BPFi, larutkan dalam kloroform P hingga kadar masing-masing 1,0 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran dari Larutan baku dalam kloroform P, hingga diperoleh larutan dengan kadar 40 µg, 20 µg dan 10 µg per ml.

Prosedur Tidak lebih dari 30 menit setelah pembuatan, tolokkan secara terpisah masing-masing 50 µl Larutan uji, Larutan identifikasi, Larutan baku, Enceran larutan baku A dan Enceran larutan baku B pada Penjerap dan biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan merambat 2 - 3 cm dari batas atas lempeng. Angkat lempeng tandai batas rambat dan biarkan mengering selama 30 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari Larutan uji dengan bercak utama dari Larutan baku dan Enceran Larutan baku [Catatan Harga R_f dan intensitas bercak Senyawa sejenis C lorazepam BPFi dalam Larutan baku mendekati meskipun tidak perlu terlalu tepat dengan salah satu dari bercak lain selain bercak utama dari Larutan uji.] Jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama dari Larutan uji tidak lebih dari 4,0%.

B. Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 25,0 mg lorazepam, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 15 ml, tambahkan 2,5 ml aseton P, tutup tabung dan sentrifus, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis B Lorazepam BPFi, larutkan dalam aseton P hingga kadar 100 µg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah 50 µl Larutan uji dan 10 µl Larutan baku pada Penjerap. biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan merambat tidak kurang dari 10 cm di atas titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot tipis dengan asam sulfat 2 N, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit dan semprot berturut-turut dengan larutan natrium nitrit P (1 dalam 1000), larutan amonium sulfamat P (1 dalam 200) dan larutkan N-

(I-naftil) etilendiamina dihidroklorida P (1 dalam 1000), keringkan lempeng dengan aliran udara setiap kali setelah penyemprotan. Amati lempeng di bawah cahaya tampak. Bercak dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau tidak lebih intensif dari bercak utama dari *Larutan baku* pada harga R_f yang sesuai, yang menunjukkan tidak lebih dari 0,1% *Senyawa sejenis B lorazepam*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P-asam asetat glasial P (55:45:2), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per ml.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml air dan kocok hingga tablet hancur. Tambahkan 30 ml *metanol P*, kocok selama lebih kurang 20 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, kocok dan sentrifus. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume beningan yang diukur saksama (V_s ml) dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan (V_A ml) dengan kadar lebih kurang 0,1 mg lorazepam per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan masing-masing 10 mg lorazepam dan senyawa sejenis E lorazepam dalam 100 ml *metanol P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi LI. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak lorazepam dan senyawa sejenis E lorazepam tidak kurang dari 2,0; waktu retensi relatif lorazepam dan senyawa sejenis E lorazepam berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0.

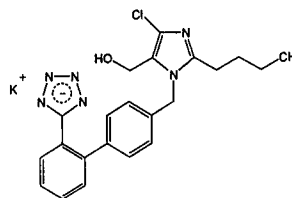
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$, dalam masing-masing tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{20} \right) \left(\frac{V_A}{V_s} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Lorazepam 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.

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 tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bjp.

Sikloheksan dan isopropil alkohol Sikloheksan tidak lebih dari 0,1%; dan isopropil alkohol tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah volume sikloheksan 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 tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 30 m x 0,53 mm 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, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak sikloheksan dan puncak isopropil alkohol tidak kurang dari 4,0; waktu retensi isopropil alkohol dan sikloheksan 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 µl) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sikloheksan dan isopropil alkohol dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{l} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar sikloheksan 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 sikloheksan 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 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 tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti 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 25 cm x 4,0 mm, berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 yang digunakan 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 tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A dan Larutan B Lakukan seperti 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 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom 35°. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 5600 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan 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, C₂₂H₂₂ClKN₆O, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

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.

TABLET LOSARTAN KALIUM Losartan Potassium Tablet

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 alikuot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 μm .

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 256 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{A_U}{A_S} \right) \left(\frac{C_S}{L} \right) 100$$

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) $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 2,72 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 17,42 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 mg per ml.

Larutan uji persediaan Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 65 ml *Pengencer*, kocok secara mekanik lebih kurang 30 menit. Tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume *Larutan uji persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml. Saring dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi $L7$ dengan ukuran partikel 10 μm ; laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase losartan kalium, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ dalam tablet yang digunakan 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 Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* dalam *Larutan A* hingga kadar 0,0025 mg per ml.

Larutan batas kuantisasi Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dengan *Larutan A* (1 dalam 10).

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Sistem kromatografi* dalam *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*:

simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan batas kuantisasi* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "signal to noise" puncak losartan pada penyuntikan pertama tidak lebih kecil dari 10, apabila tidak memenuhi, perbandingan "signal to noise" harus lebih besar dari 3 dan simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan lebih kecil dari 25%.

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 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 BPFi* 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*. 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 |
| Total 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%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti 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 Campuran *Dapar pH 7,0-asetonitril P* (17:3).

Larutan B *Asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama 12 mg *Losartan Kalium BPFi* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5 ml air dan 5 ml

asam klorida 0,1 N. Masukkan labu tentukur 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 BPFi* 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 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) | <i>Larutan A</i> (ml) | <i>Larutan B</i> (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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Faktor ikutan dari puncak losartan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom lebih besar dari 3000 lempeng teoritis; 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, C₂₂H₂₂ClKN₆O, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

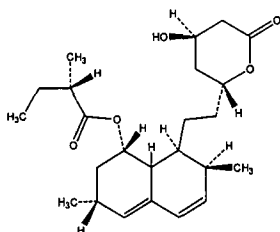
$$100 \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

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 cahaya, pada suhu ruang terkendali.

LOVASTATIN

Lovastatin



(*S*)-2-Asam metilbutirat, 8-ester dengan (4*R*, 6*R*)-6-[2-[(1*S*, 2*S*, 6*R*, 8*S*, 8*aR*)-1, 2, 6, 7, 8-8*a*-heksahidro-8-hidroksi-2, 6-dimetil-1-naftil]etil]tetrahidro-4-hidroksi-2*H*-piran-2-on [75330-75-5]

$C_{24}H_{36}O_5$

BM 404,54

Lovastatin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{24}H_{36}O_5$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Lovastatin BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku dengan aliran nitrogen. *Senyawa Sejenis A Lovastatin BPF1*, asam butanoat, 2-metil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-oktahidro-3,7-dimetil-8[2-(tetra-hidroksi-6-okso-2*H*-piran-2-il)etil]-1-naftalenil ester, [1*S* - [1*a* (*R**), 3*a*, 7*β*, 8*β*, (2*S**, 4*S**)- 8*aβ*]], $C_{24}H_{36}O_5$ BM 406,56; tidak boleh dikeringkan. Zat higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih, praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform; larut dalam aseton, dalam asetonitril dan dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam heksan; tidak larut dalam air.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lovastatin BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 μ g per ml dalam *asetonitril P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Lovastatin BPF1*.

Rotasi jenis <1081> Antara +324° dan +338°. Gunakan larutan 5 mg per ml dalam *asetonitril P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa Sejenis A Lovastatin Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam fosfat 0,01 M* (13:7), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Lovastatin BPF1* dan *Senyawa Sejenis A Lovastatin BPF1* dalam *asetonitril P* dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar masing-masing 2,0 μ g per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah tertentu *Lovastatin BPF1*, larutkan dalam *asetonitril P* dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap, hingga kadar lebih kurang 2,0 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dalam *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200-nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 μ m. Pertahankan suhu kolom pada 40°, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan Kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk lovastatin dan senyawa sejenis A lovastatin berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,3; dan resolusi, *R*, antara lovastatin dan senyawa sejenis A lovastatin tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A lovastatin dalam lovastatin, dengan rumus :

$$2,5 F \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

F adalah faktor respons senyawa sejenis A lovastatin yang sama dengan 1,6; *C* adalah kadar *Lovastatin BPF1* dalam μ g per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot lovastatin dalam mg, dalam *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak

senyawa sejenis A lovastatin pada *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak lovastatin pada *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Tiap cemaran tidak lebih dari 0,2%; dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%.

Larutan A Buat larutan asam fosfat 0,001 M, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan natrium hidroksida 1 M.

Larutan B Gunakan asetonitril P.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah tertentu Lovastatin BPF1 dan "compactin", larutkan dalam asetonitril P dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan asetonitril P hingga kadar masing-masing 2,0 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah tertentu Lovastatin BPF1, larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan asetonitril P hingga kadar masing-masing 2,0 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dalam asetonitril P sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 12,5 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0 - 2 | 60 | 40 | Isokratik |
| 2 - 5 | 60 → 45 | 40 → 55 | Gradien linier |
| 5 - 8 | 45 | 55 | Isokratik |
| 8 - 16 | 45 → 10 | 55 → 90 | Gradien linier |
| 16- 25 | 10 | 90 | Isokratik |
| 25- 27 | 10 → 60 | 90 → 40 | Gradien linier |
| 27- 36 | 60 | 40 | Isokratik |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk lovastatin dan "compactin" berturut turut lebih kurang 1,00 dan 0,85; resolusi, R, antara lovastatin dan "compactin" tidak kurang dari 3,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam lovastatin, dengan rumus:

$$2,5 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right) F$$

C adalah kadar Lovastatin BPF1 dalam µg per ml *Larutan baku*; W adalah bobot lovastatin dalam mg, dalam *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak lovastatin pada *Larutan baku*; F adalah faktor respons tiap cemaran yang sama dengan 1,4 untuk cemaran dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,73 dan 1,0 untuk semua cemaran lainnya. Abaikan puncak yang kurang dari 0,04%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-asam fosfat 0,1% P (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Lovastatin BPF1, larutkan dalam asetonitril P hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,3 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,4; 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 lovastatin, C₂₄H₃₆O₅, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Lovastatin BPF1 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 rapat, dengan aliran nitrogen. Simpan di tempat dingin.

TABLET LOVASTATIN

Lovastatin Tablet

Tablet Lovastatin mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% C₂₄H₃₆O₅ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Lovastatin BPFi; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku dengan aliran nitrogen.

Identifikasi

A. Masukkan 1 tablet ke dalam tabung sentrifus, tambahkan 1 ml air dan 4,0 ml *asetonitril P*, kocok secara mekanik untuk menghancurkan tablet. Sonikasi selama 4 menit dan sentrifus selama 4 menit untuk memperoleh *Larutan uji*. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku*, yang mengandung *Lovastatin BPFi* dengan kadar yang sama dengan *Larutan uji*, pada lempeng kromatografi dan lakukan prosedur seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>* dengan menggunakan campuran *sikloheksan P-kloroform P-isopropil alkohol P (5:2:1)* sebagai larutan pengembang.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Dapar Larutkan 1,38 g *natrium fosfat P monobasa* dan 20 g *natrium lauril sulfat P* dalam 900 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 ml, campur.

Media disolusi: 900 ml *Dapar*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{36}O_5$ terlarut dengan menggunakan metode seperti pada *Penetapan kadar*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{36}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 3,45 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml, campur.

Pelarut Isi gelas piala 1 liter dengan 900 ml air, tambahkan 3,0 ml *asam asetat glasial P*, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida P 20%*, campur. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Campur larutan dengan *asetonitril P (20:80)*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar-metanol P (5:3:1)*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lovastatin BPFi*, larutkan dalam *Pelarut* hingga diperoleh kadar lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 40 mg *lovastatin*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan lebih kurang 150 ml *Pelarut*, dan sonikasi selama 20 menit. Dinginkan, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, campur. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Sentrifus sebagian dari larutan ini, gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,5 mm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 45°, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 3,5; 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 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *lovastatin*, $C_{24}H_{36}O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Lovastatin BPFi* dalam µg 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, tidak tembus cahaya. Simpan di tempat terlindung cahaya, di tempat dingin atau pada suhu ruang terkendali.

MAGNESIUM HIDROKSIDA Magnesium Hydroxide

Magnesium hidroksida [1309-42-8]
Mg(OH)₂

BM 58,32

Magnesium Hidroksida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 100,5% Mg(OH)₂ yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Pemerian Serbuk putih, ringan.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam encer.

Identifikasi Larutan (1 dalam 20) dalam *asam klorida 3 N* menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <1111> Antara 30,0% dan 33,0%; lakukan pemijaran pada suhu 800°, kenaikan suhu dilakukan secara bertahap hingga bobot tetap.

Garam larut Didihkan 2,0 g zat dengan 100 ml air dalam gelas piala bersumbat, selama 5 menit, saring saat masih panas, dinginkan dan encerkan filtrat dengan air hingga 100 ml. Titrasi 50 ml filtrat dengan *asam sulfat 0,10 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP*; diperlukan tidak lebih dari 2,0 ml asam. Uapkan 25 ml filtrat encer hingga hampir kering dan keringkan pada suhu 105° selama 3 jam; bobot residu tidak lebih dari 10 mg.

Karbonat Didihkan campuran 0,10 g zat dengan 5 ml air, dinginkan dan tambahkan 5 ml *asam asetat 6 N*; terbentuk sedikit gelembung.

Kalsium Tidak lebih dari 1,5%.

Asam klorida encer, Larutan lantanum, Larutan baku, Blangko Lakukan seperti tertera pada *Kalsium* dalam *Magnesium Karbonat*.

Larutan uji Timbang saksama 250 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam gelas piala, larutkan dalam 30 ml *asam klorida encer*, jika perlu panaskan. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 200-ml berisi 4 ml *Larutan lantanum*, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kalsium* dalam *Magnesium Karbonat*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; pengujian dilakukan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 1,0 g zat dalam 15 ml *asam klorida 3 N*, dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Mendekati akhir penguapan, residu sering diaduk, gerus hingga terbentuk serbuk kering. Larutkan serbuk dalam 20 ml air dan saring. Ke dalam filtrat yang menunjukkan reaksi netral terhadap *lakmus P*, tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan melarutkan 1 g dalam 20 ml *asam klorida 3 N*. Gunakan 10 ml *Enceran larutan baku timbal* (10 µg Pb) sebagai pembanding.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N*, goyang hingga larut. Tambahkan 100 ml air, atur pH larutan hingga 7 (gunakan indikator kertas pH) dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 1 N*. Tambahkan 5 ml *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 0,15 ml *hitam*

eriokrom T LP, dan titrasi menggunakan *dinatrium edetat 0,05 MLV* hingga titik akhir berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 2,916 mg Mg(OH)₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MAGNESIUM KARBONAT

Magnesium Carbonate

Magnesium karbonat (1:1) Hidrat [23389-33-5]

Anhidrat [546-93-0]

BM 84,31

Magnesium Karbonat adalah magnesium karbonat basa hidrat atau magnesium karbonat hidrat, mengandung tidak kurang dari 40,0% dan tidak lebih dari 43,5% Magnesium Oksida (MgO).

Pemerian Serbuk putih, ruah, rapuh; tidak berbau dan stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, tetapi menimbulkan reaksi sedikit basa; larut dalam asam encer dengan menimbulkan gelembung; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larut seperti efervesen dalam *asam klorida 3 N*, menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 4 bpj; lakukan penetapan menggunakan 750 mg zat yang dilarutkan dalam 25 ml *asam klorida 3 N*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

Kalsium Tidak lebih dari 0,45%; [*Catatan Larutan baku kalsium untuk absorpsi serapan atom menggunakan larutan baku kalsium persediaan seperti tertera dibawah. Kadar Larutan baku dan Larutan uji dapat dimodifikasi agar masuk dalam daerah rentang kerja alat.*]; lakukan pengujian sebagai berikut:

Asam klorida encer Encerkan 100 ml *asam klorida P* dengan air hingga 1000 ml.

Larutan lantanum Larutkan 58,65 g lantanum oksida ke dalam 400 ml air, tambahkan 250 ml *Asam klorida encer* perlahan sambil diaduk sampai larut, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan baku Keringkan 249,7 mg kalsium karbonat pada suhu 300° selama 3 jam, masukkan ke dalam desikator selama 2 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dengan sedikit *Asam klorida encer*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml; 5 ml; 10 ml; dan 15 ml masing-masing ke dalam labu tentukur 1000-ml, berisi 20 ml *Larutan lantanum* dan 40 ml *Asam klorida encer*, tambahkan air sampai tanda. *Larutan baku*

berturut-turut mengandung 1,0; 5,0; 10,0; 15,0 µg kalsium per ml.

Blangko Pipet 4 ml *Larutan lantanum* dan 10 ml *Asam klorida encer* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Masukkan 250 mg zat ke dalam gelas piala, tambahkan 30 ml *Asam klorida encer*, aduk sampai larut, jika perlu panaskan. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 200-ml yang berisi 4 ml *Larutan lantanum*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara spektrofotometri serapan atom dilengkapi dengan lampu tabung katoda kalsium dan pembakar nitro oksida-asetilen pada garis emisi kalsium 422,7 nm. Lakukan penetapan *Blangko*. Tetapkan kadar kalsium dalam µg per ml dalam *Larutan uji* menggunakan kurva kalibrasi. Hitung persentase kalsium dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{0,001 CV}{W} \right)$$

C adalah kadar; 0,001 adalah konversi dari µg per ml menjadi mg per ml; *V* adalah volume *Larutan uji* dalam ml; dan *W* adalah jumlah zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*.

Logam berat <371> Metode 1 Tidak lebih dari 30 bpj; pengujian dilakukan sebagai berikut: larutkan 0,67 g zat dengan 10 ml *asam klorida 3 N* dalam krus yang sesuai, uapkan larutan di atas tangas air sampai kering. Pijarkan pada 550±25° sampai semua bahan karbonat terpakai. Larutkan residu dalam 15 ml air dan 5 ml *asam klorida P*, uapkan sampai kering. Mendekati akhir penguapan, residu sering diaduk, gerus hingga terbentuk serbuk kering. Larutkan residu dalam 20 ml air, dan uapkan dengan cara yang sama seperti sebelum kering. Larutkan kembali residu dalam 20 ml air, saring jika perlu dan tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N* dan air hingga 25 ml.

Besi Tidak lebih dari 200 bpj; pengujian dilakukan sebagai berikut: didihkan 50 mg zat dengan 5 ml *asam nitrat 2 N* selama 1 menit. Dinginkan, larutkan dengan air hingga 45 ml, tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan campur.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 30,0 ml *asam sulfat 1 N LV*, tambahkan *jingga metil LP* dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 1 N LV*. Catat pemakaian *natrium hidroksida 1 N LV*, dalam ml (*V_A*). Lakukan titrasi terhadap *blangko*, catat volume pemakaian *natrium hidroksida 1 N LV* dalam ml (*V_B*). Hitung volume pemakaian *asam sulfat 1 N*, *V_S* dalam ml, yang digunakan dengan rumus:

$$(V_B - V_A) \times N_{NaOH}$$

N_{NaOH} adalah normalitas larutan natrium hidroksida. Hitung pemakaian *asam sulfat 1 N*, dalam ml (*V_{Ca}*), untuk penetapan kadar dengan rumus:

$$\frac{(W \times L_{Ca})}{(100 \times 20,04)}$$

W adalah bobot magnesium oksida dalam mg; *L_{Ca}* adalah kadar kalsium dalam persen; seperti ditetapkan pada *Kalsium*.

Tiap ml asam sulfat 1 N setara dengan 20,04 mg Ca

Hitung jumlah MgO dalam persen, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$20,15 \left(\frac{V_s - V_{Ca}}{W} \right) 100$$

Tiap ml asam sulfat 1 N setara dengan 20,15 mg MgO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MAGNESIUM OKSIDA Magnesium Oxide

Magnesium Oksida [1309-48-4]

MgO

BM 40,30

Magnesium Oksida mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 100,5% MgO setelah dipijarkan.

Pemerian Serbuk atau serbuk granul putih; sangat ruah atau relatif padat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam asam encer; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan dalam *asam klorida encer P*, menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Sisa pijaran <1111> Tidak lebih dari 10%; penetapan dilakukan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, di dalam krus platina yang telah ditara, lakukan pijaran pada suhu 800±25° hingga bobot tetap.

Alkali bebas dan Garam larut Tidak lebih dari 2,0%; penetapan dilakukan sebagai berikut: didihkan 2,0 g zat dalam 100 ml air selama 5 menit dalam gelas piala bersumbat, saring dalam keadaan panas. Pada 50 ml filtrat dingin tambahkan *merah metil LP* dan titrasi dengan *asam sulfat 0,1 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 2,0 ml. Uapkan 25 ml sisa filtrat hingga hampir kering dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Zat tidak larut asam Tidak lebih dari 0,1%; penetapan dilakukan sebagai berikut: Campur 2 g zat dengan 75 ml

air, tambahkan sedikit *asam klorida P*, kocok sampai larut sempurna, didihkan selama 5 menit. Jika diperoleh zat tidak larut, saring, cuci dengan air, hingga air cucian bebas dari klorida, pijarkan.

Kalsium Tidak lebih dari 1,1%.

Asam klorida encer, Larutan lantanum, Larutan baku, Blangko Lakukan seperti tertera pada *Kalsium* dalam *Magnesium Karbonat*.

Larutan uji Masukkan 250 mg zat yang baru dipijarkan ke dalam gelas piala, tambahkan 30 ml *Asam klorida encer*, aduk hingga larut, jika perlu panaskan. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 200-ml yang berisi 4 ml *Larutan lantanum*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kalsium* dalam *Magnesium Karbonat*. Hitung persentase kalsium dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{0,001CV}{W} \right)$$

C adalah kadar; 0,001 adalah konversi dari µg per ml ke mg per ml; V adalah volume *Larutan uji* dalam ml; W adalah jumlah magnesium oksida dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; pengujian dilakukan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 35 ml *asam klorida 3 N*, uapkan larutan di atas tangas uap sampai kering. Menjelang akhir penguapan, aduk sering untuk menghancurkan residu hingga diperoleh serbuk kering. Larutkan residu dalam 20 ml air, uapkan hingga kering dengan cara yang sama. Larutkan kembali residu dalam 20 ml air, jika perlu saring dan encerkan dengan air hingga 40 ml. Pada 20 ml larutan tambahkan air hingga 25 ml.

Besi <331> Tidak lebih dari 0,05%; pengujian dilakukan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Didihkan 40 mg zat dengan 5 ml *asam nitrat 2 N* selama 1 menit. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 50 ml. Encerkan 25 ml larutan dengan air hingga 45 ml dan tambahkan 2 ml *asam klorida P*.

Kerapatan serbuk ruahan dan serbuk mampat <891> *Metode I* Lakukan seperti tertera pada prosedur *Kerapatan serbuk ruahan*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, pijarkan di dalam krus platina yang telah ditara hingga bobot tetap. Timbang saksama residu, larutkan dalam 30,0 ml *asam sulfat 1 N LV*, tambahkan *jingga metil LP* dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 1 N LV*. Volume *asam sulfat 1 N* yang bereaksi dikurangi dengan volume asam sulfat yang setara dengan kalsium yang terdapat dalam zat adalah volume *asam sulfat 1 N* yang setara dengan MgO di dalam zat yang digunakan. Catat pemakaian *natrium*

hidroksida 1 N LV, dalam ml (V_A). Lakukan titrasi terhadap blangko, catat volume pemakaian *natrium hidroksida 1 N LV* dalam ml (V_B). Hitung volume pemakaian *asam sulfat 1 N*, V_S dalam ml, yang digunakan dengan rumus:

$$(V_B - V_A) \times N_{NaOH}$$

N_{NaOH} adalah normalitas larutan natrium hidroksida. Hitung pemakaian *asam sulfat 1 N*, dalam ml (V_{Ca}), untuk penetapan kadar dengan rumus:

$$\frac{(W \times L_{Ca})}{(100 \times 20,04)}$$

W adalah bobot magnesium oksida dalam mg; L_{Ca} adalah kadar kalsium dalam persen seperti diperoleh pada *Kalsium*.

Tiap ml *asam sulfat 1 N*
setara dengan 20,04 mg Ca

Hitung persentase MgO dalam zat dengan rumus:

$$20,15 \left(\frac{V_S - V_{Ca}}{W} \right) 100$$

Tiap ml *asam sulfat 1 N*
setara dengan 20,15 mg MgO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Etiket menunjukkan kerapatan ruahan. Kepadatan dapat ditunjukkan dalam bentuk kisaran.

MAGNESIUM STEARAT Magnesium Stearate

Magnesium stearat [557-04-0]

Magnesium Stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari Magnesium Stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO.

Pemerian Serbuk halus, putih dan voluminus; bau lemah khas; mudah melekat di kulit; bebas dari butiran.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter.

Identifikasi

A. Campur 25 g zat dengan 200 ml air panas, tambahkan 60 ml *asam sulfat 2 N*, panaskan sambil sering diaduk hingga asam lemak terpisah sempurna sebagai suatu lapisan jernih. Pisahkan lapisan air, dan simpan

untuk *Identifikasi B*. Cuci lapisan asam lemak dengan air mendidih hingga bebas sulfat, kumpulkan dalam gelas piala kecil, hangatkan di atas tangas uap hingga air memisah dan asam lemak menjadi jernih. Biarkan dingin, dan buang lapisan air. Kemudian lelehkan asam lemak. Saring panas-panas ke dalam gelas piala kering, dan keringkan pada suhu 100° selama 20 menit, suhu beku padatan asam lemak tidak kurang dari 54°.

B. Lapisan air yang diperoleh dari pemisahan asam lemak pada *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Batas mikroba<51> Angka lempeng total tidak lebih dari 1000 per g dan tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: pijarkan 500 mg zat pada suhu 475° - 500° selama 15 - 20 menit. Dinginkan, tambahkan 3 tetes *asam nitrat P*, uapkan di atas api kecil hingga kering dan pijarkan kembali pada suhu 475° - 500° selama 30 menit. Larutkan residu dalam 1 ml campuran volume sama *asam nitrat P* dan air, cuci beberapa kali dengan air ke dalam corong pisah. Tambahkan 3 ml *Larutan ammonium sifrat* dan 0,5 ml *Larutan hidroksilamin hidroklorida* dan basakan dengan *ammonium hidroksida P* terhadap *merah fenol LP*. Tambahkan 10 ml larutan *kaliun sianida LP*. Segera ekstraksi berturut-turut dengan 5 ml *Larutan pengestraksi ditizon*. Alirkan setiap ekstrak ke dalam corong pisah lainnya, hingga larutan ditizon terakhir tetap berwarna hijau. Kocok campuran ekstrak selama 30 detik dengan 20 ml *asam nitrat 0,2 N*, dan buang lapisan kloroform. Tambahkan ke dalam larutan asam 4,0 ml *Larutan ammonia sianida* dan 2 tetes *Larutan hidroksilamin hidroklorida*. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku ditizon*, kocok selama 30 detik. Saring lapisan kloroform melalui kertas saring yang telah dicuci dengan asam ke dalam tabung pembanding warna dan bandingkan warna yang terjadi dengan larutan baku yang disiapkan sebagai berikut: ke dalam 20 ml *asam nitrat 0,2 N*, tambahkan 5 ug timbal, 4 ml *Larutan ammonia sianida* dan 2 tetes *larutan hidroksilamin hidroklorida*, kocok dengan 10,0 ml *Larutan baku ditizon* selama 30 detik. Saring melalui kertas saring yang dicuci dengan asam ke dalam tabung pembanding warna. Warna dari larutan uji tidak lebih gelap dari larutan baku.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, dididihkan dengan 50 ml *asam sulfat 0,1 N* selama lebih kurang 30 menit atau hingga lapisan asam lemak terpisah jernih, jika perlu tambahkan air untuk mempertahankan volume. Dinginkan, saring dan cuci penyaring dan labu dengan air hingga air cucian terakhir tidak bereaksi asam terhadap *lakmus P*. Netralkan filtrat terhadap *lakmus P* dengan *natrium hidroksida 1 N*. Sambil diaduk dengan

pengaduk magnetik, titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sebagai berikut: tambahkan lebih kurang 30 ml melalui buret 50 ml kemudian tambahkan 5 ml *dapar ammonia-amonium klorida LP* dan 0,15 ml *hitam eriokrom LP* dan lanjutkan titrasi hingga berwarna biru.

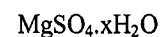
Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M*
setara dengan 2,015 mg *MgO*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MAGNESIUM SULFAT

Garam Inggris

Magnesium Sulfate



| | |
|---|-----------|
| MgSO ₄ .H ₂ O | BM 138,36 |
| MgSO ₄ .7H ₂ O [10034-99-8] | BM 246,48 |
| Anhidrat [7487-88-9] | BM 120,37 |

Magnesium Sulfat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% MgSO₄ yang dibuat anhidrat dengan pemijaran.

Pemerian Hablur halus; tidak berwarna, biasanya berbentuk jarum; rasa dingin, asin dan pahit. Merekah dalam udara kering dan hangat.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air mendidih; mudah larut dalam air; mudah larut secara perlahan dalam gliserin; agak sukar larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* dan *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 9,2; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan pengujian menggunakan 1,0 g zat; kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,20 ml *asam klorida 0,020 N*.

Susut pengeringan <1021> Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <1111> Antara 13,0% dan 16,0% untuk bentuk anhidrat; 22,0% dan 28,0% untuk bentuk monohidrat; 40,0% dan 52,0% untuk bentuk heptahidrat; lakukan penetapan dengan menimbang saksama lebih kurang 1 g zat dalam krus, panaskan pada suhu 105° selama 2 jam, pijarkan dalam tanur pada suhu 450±25° hingga bobot tetap.

Besi <331>

Magnesium Sulfat Untuk Penggunaan Sediaan Non Parenteral Tidak lebih dari 20 bpj. Larutkan 500 mg zat dalam 40 ml air dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Batas Besi <331>*.

Magnesium Sulfat Untuk Penggunaan Sediaan Parenteral Tidak lebih dari 0,5 bpj. [Catatan Bilas semua alat gelas yang digunakan dalam pengujian ini dengan *Asam klorida encer*.]

Asam klorida encer Encerkan 1 ml *asam klorida P*, hingga 1000 ml air.

Larutan amonium asetat Masukkan 250 g *amonium asetat P* ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dengan air sampai tanda.

Larutan asam askorbat Masukkan 1,34 g *asam askorbat P* ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan air sampai tanda. Gunakan larutan pada hari pembuatan.

Pereaksi warna Masukkan 380 mg garam dinatrium 3-(2-piridil)-5,6-di-(2-furil)-1,2,4-triazin-5',5''-asam disulfonat, ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan *Larutan ammonium asetat*, jika perlu kocok secara mekanik, encerkan dengan *Larutan ammonium asetat* sampai tanda. Gunakan larutan pada hari pembuatan.

Enceran larutan baku besi Pipet 5 ml *Larutan baku besi* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Asam klorida encer* sampai tanda. Larutan ini mengandung besi lebih kurang 1,0 µg per ml.

Larutan baku Pipet *Enceran larutan baku besi* 2 ml; 5 ml dan 10 ml ke dalam masing-masing labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Asam klorida encer* hingga 35 ml. Larutan masing-masing mengandung besi lebih kurang 2,0; 5,0 dan 10,0 µg besi.

Larutan uji Masukkan 10,0 g zat ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *Asam klorida encer* hingga 35 ml dan jika perlu sonikasi agar zat larut sempurna.

Blangko Gunakan 35 ml *Asam klorida encer* dalam labu tentukur 50-ml.

Prosedur Pada masing-masing labu tentukur yang berisi *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Blangko*, tambahkan 5 ml *Larutan asam askorbat* dan 5 ml *Pereaksi warna*. Encerkan masing-masing dengan *Asam klorida encer* sampai tanda. Diamkan selama 10 menit. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 594 nm dengan spektrofotometer yang sesuai, gunakan *Blangko* sebagai pengaturan alat ke angka nol. Plot nilai serapan larutan baku terhadap kandungan besi dalam µg per 50 ml dan tarik garis lurus terbaik yang melalui tiga titik yang diplot. Dari grafik tersebut tetapkan kandungan besi dari *Larutan uji* dalam µg per 50 ml (C). Hitung jumlah besi dalam bpj dalam zat yang digunakan dengan mengalikan C dengan 0,1.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan pengujian menggunakan 2 g zat dalam 25 ml air.

Selenium <391> Tidak lebih dari 0,003%; lakukan pengujian menggunakan 200 mg zat dalam 50 ml *asam nitrat 0,25 N*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg residu yang diperoleh pada penetapan *Sisa pemijaran*, larutkan dalam 100 ml air, tambahkan sedikit *asam klorida 3 N* hingga larut sempurna. Atur pH hingga 7 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* menggunakan kertas indikator pH, tambahkan 5 ml dapar

amonium klorida LP dan 0,15 ml *hitam eriokrom LP*, titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai berwarna biru.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M* setara dengan 6,018 mg $MgSO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket tertera bentuk kering, monohidrat atau heptahidrat. Magnesium sulfat untuk penggunaan parenteral atau tidak untuk penggunaan parenteral harus tertera pada etiket. Sebagai tambahan pada etiket dapat dicantumkan tujuan penggunaan untuk sediaan non parenteral.

INJEKSI MAGNESIUM SULFAT Magnesium Sulfate Injection

Injeksi Magnesium Sulfat adalah larutan steril Magnesium Sulfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Magnesium Sulfat, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, yang setara dengan tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Endotoksin BPF1 [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.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Magnesium* cara A dan *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,09 unit Endotoksin FI per mg magnesium sulfat.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 5%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 250 mg magnesium sulfat anhidrat, masukkan ke dalam gelas piala dan encerkan dengan air hingga 100 ml. Atur pH hingga 7 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* (menggunakan kertas indikator pH), tambahkan 5 ml dapar *amonium klorida LP* dan 0,15 ml *hitam eriokrom T LP*, titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai berwarna biru.

Tiap ml *dinatrium edetat 0,05 M* setara dengan 12,32 mg $MgSO_4 \cdot 7H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Etiket menunjukkan kadar osmolar total dalam mol per liter. Jika kemasan mengandung kurang dari 100 ml atau jika pada etiket tertera bahwa injeksi tidak digunakan langsung, tetapi harus diencerkan sebelum digunakan, pada etiket dapat tertera kadar osmolar total dalam mOsmol per ml.

MAGNESIUM TRISILIKAT

Magnesium Trisilicate

Magnesium silikat hidrat
(Mg₂Si₃O₈·H₂O) [39365-87-2] BM 278,88
2MgO·3SiO₂[14987-04-3] BM 260,86

Magnesium Trisilikat adalah senyawa magnesium oksida dan silikon dioksida dengan berbagai perbandingan kandungan air. Mengandung tidak kurang dari 20,0% magnesium oksida (MgO) dan tidak kurang dari 45,0% silikon dioksida (SiO₂).

Pemerian Serbuk halus; putih; tidak berbau, tidak berasa, tanpa butiran.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; terurai oleh asam mineral.

Identifikasi

A. Campur lebih kurang 500 mg zat dengan 10 ml asam klorida 3 N, saring, dan netralkan filtrat dengan amonium hidroksida 6 N, menggunakan kertas lakmus. Filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Buat butiran dengan melebur sejumlah hablur natrium amonium fosfat P pada sengkeli platina pada pembakar Bunsen. Satukan butiran panas yang transparan tersebut dengan zat dan lebur kembali, silika yang mengapung di sekitar butiran, sewaktu pendinginan, membentuk butiran buram dengan bentuk seperti jala.

Air <1031> *Metode III* Antara 17,0% dan 34,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam krus platina tertutup yang telah ditara. Panaskan krus secara bertahap, kemudian pijarkan hingga bobot tetap.

Garam larut Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengujian sebagai berikut: didihkan 10,0 g zat dengan 150 ml air selama 15 menit. Dinginkan sampai suhu ruang, diamkan selama 15 menit, saring dengan penghisapan. Masukkan filtrat ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Uapkan 50,0 ml larutan tersebut yang setara dengan 2,5 g trisilikat dalam cawan platina yang telah ditara sampai kering, pijarkan perlahan-lahan sampai bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 38,0 mg.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,055%; pengujian dilakukan menggunakan 20 ml filtrat yang telah diencerkan seperti tertera pada *Garam larut* yang setara dengan 1 g magnesium trisilikat: larutan uji tidak lebih keruh dari larutan yang mengandung 0,75 ml asam klorida 0,020 N.

Sulfat Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengujian sebagai berikut: tambahkan 2 ml asam fluorida P pada residu yang diperoleh pada *Garam larut*, uapkan di atas tangas uap sampai kering. Campur residu dengan air, pindahkan ke dalam penyaring, dan cuci dengan lebih kurang 50 ml air. Didihkan filtrat, tambahkan 0,1 ml asam klorida P dan 5 ml barium klorida LP. Pertahankan suhu campuran mendekati titik didih selama 1 jam, saring, cuci endapan dengan air, keringkan dan pijarkan sampai bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 30 mg.

Alkali bebas Tambahkan 2 tetes fenoltalein LP ke dalam 20 ml filtrat yang telah diencerkan seperti tertera pada *Garam larut* yang setara dengan 1 g trisilikat: jika terjadi warna merah muda, diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml asam klorida 0,10 N untuk menghilangkan warna.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan pengujian sebagai berikut: didihkan 2,67 g zat dengan campuran 50 ml air dan 5 ml asam klorida P selama 20 menit, tambahkan air untuk mempertahankan volume selama pendidihan. Tambahkan amonium hidroksida P hingga campuran hanya bereaksi dengan sedikit asam terhadap kertas lakmus. Saring dengan pengisapan, cuci dengan 15-20 ml air, kumpulkan air cucian dengan filtrat. Tambahkan 2 tetes fenoltalein LP dan amonium hidroksida 6 N sedikit berlebih. Hilangkan warna merah muda dengan larutan asam klorida P (1 dalam 100), dan tambahkan 8 ml larutan asam klorida P (1 dalam 100). Encerkan dengan air hingga 100 ml dan gunakan 25 ml sebagai *Larutan uji*.

Kapasitas penetralan asam Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml bersumbat kaca. Tambahkan 30,0 ml asam klorida 0,1 N LV dan 20 ml air. Letakkan labu dalam tangas dan pertahankan pada suhu 37°. Kocok campuran sesekali selama 4 jam pemanasan, tetapi diamkan tanpa dikocok pada 15 menit terakhir. Dinginkan sampai suhu ruang. Tambahkan merah metil LP pada 25,0 ml beningan, titrasi kelebihan asam dengan natrium hidroksida 0,1 N LV: 1 g magnesium trisilikat dihitung sebagai zat anhidrat, memerlukan tidak kurang dari 140 ml dan tidak lebih dari 160 ml asam klorida 0,10 N.

Penetapan kadar magnesium oksida Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml. Tambahkan 50,0 ml asam sulfat 1 N LV dan digesti di atas tangas uap selama 1 jam. Dinginkan sampai suhu ruang, tambahkan jingga metil LP, titrasi kelebihan asam dengan natrium hidroksida 1 N LV.

Tiap ml asam sulfat 1 N
setara dengan 20,15 mg MgO

Penetapan kadar silikon dioksida Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, masukkan ke dalam cawan platina kecil. Tambahkan 10 ml *asam sulfat 1 N*, panaskan di atas tangas uap hingga kering tanpa ditutup. Tambahkan 25 ml air pada residu, dan digesti di atas tangas uap selama 15 menit. Enaptuangkan beningan melalui kertas saring bebas abu dengan penghisapan, cuci endapan tiga kali dengan air panas, enaptuangkan tiap kali melalui kertas saring. Pindahkan endapan ke penyaring, cuci dengan air panas. Masukkan kertas penyaring dan isinya ke dalam cawan platina yang telah digunakan sebelumnya. Panaskan hingga kering, pijarkan selama 30 menit, dinginkan, dan timbang. Basahi residu dengan air, tambahkan 6 ml *asam fluorida P* dan 3 tetes *asam sulfat P*. Uapkan sampai kering, pijarkan selama 5 menit, dinginkan dan timbang: kehilangan bobot menunjukkan bobot SiO₂.

Perbandingan SiO₂ terhadap MgO Antara 2,10 dan 2,37; lakukan perhitungan dengan cara membagi persentase SiO₂ yang diperoleh pada *Penetapan kadar silikon dioksida* dengan persentase MgO yang diperoleh pada *Penetapan kadar magnesium oksida*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MALAM KUNING

Cera Flava

Malam Kuning adalah hasil pemurnian malam dari sarang madu lebah *Apis mellifera* Linne (Familia *Apidae*).

[Catatan Untuk memenuhi spesifikasi monografi ini, malam lebah mentah yang digunakan untuk pembuatan Malam kuning harus memenuhi Uji kekeruhan penyabunan.]

Pemerian Padatan; kuning sampai coklat keabuan; berbau enak seperti madu. Agak rapuh bila dingin, dan bila patah membentuk granul, patahan non-hablur. Menjadi lunak oleh suhu tangan. Bobot jenis lebih kurang 0,95.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol dingin. Etanol mendidih melarutkan asam serotat dan sebagian dari mirisin, yang merupakan kandungan malam kuning. Larut sempurna dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak atsiri. Larut sebagian dalam benzen dan karbon disulfida dingin; pada suhu lebih kurang 30° larut sempurna dalam benzen, dan dalam karbon disulfida.

Syarat lain Memenuhi syarat untuk *Jarak lebur*, *Uji kekeruhan penyabunan*, *Lemak atau asam lemak*, *Malam*

Jepang, *Rosin dan sabun*, *Bilangan asam*; dan *Bilangan ester* seperti yang tertera pada *Malam Putih*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MALAM PUTIH

Cera Alba

Malam Putih adalah hasil pemurnian dan pengelantangan *Malam Kuning* yang diperoleh dari sarang lebah madu *Apis mellifera* Linné (Familia *Apidae*) dan memenuhi syarat *Uji kekeruhan penyabunan*.

Pemerian Padatan putih kekuningan, sedikit tembus cahaya dalam keadaan lapisan tipis; bau khas lemah dan bebas bau tengik. Bobot jenis lebih kurang 0,95.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol dingin. Etanol mendidih melarutkan asam serotat dan bagian dari mirisin, yang merupakan kandungan malam putih. Larut sempurna dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan minyak atsiri. Sebagian larut dalam benzen dingin dan dalam karbon disulfida dingin. Pada suhu lebih kurang 30° larut sempurna dalam benzen, dan dalam karbon disulfida.

Jarak lebur <1021> *Metode IV* Antara 62° dan 65°.

Uji kekeruhan penyabunan Masukkan 3,0 g zat dalam labu didih alas bulat 100 ml yang dipasang dengan sambungan kaca. Tambahkan 30 ml larutan yang dibuat sebagai berikut: larutkan 40 g *kalium hidroksida P* dalam lebih kurang 900 ml *etanol bebas aldehida P* dan suhu diatur tidak lebih dari 15°, setelah larut sempurna hangatkan hingga suhu kamar dan tambahkan lagi *etanol bebas aldehida P* sampai 1000 ml. Refluks campuran perlahan-lahan selama 2 jam. Pada akhir tahap ini, buka labu, masukkan termometer ke dalam larutan dan letakkan labu ke dalam wadah berisi air dengan suhu 80°. Putar labu dalam tangas sampai larutan mendingin: larutan tidak boleh menunjukkan kekeruhan atau bentuk tetesan sebelum suhu mencapai 65°.

Lemak atau asam lemak, malam Jepang, rosin, dan sabun Timbang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 35 ml *natrium hidroksida 3,5 N*, didihkan selama 30 menit. Pertahankan volume dengan sesekali menambahkan air, dan biarkan campuran mendingin pada suhu kamar selama lebih kurang 2 jam: malam akan memisah, meninggalkan cairan jernih, keruh atau tembus cahaya, tetapi tidak buram. Saring campuran dingin dan asamkan filtrat jernih dengan *asam klorida P*: cairan tetap jernih atau menunjukkan tidak lebih dari sedikit kekeruhan atau endapan.

Bilangan asam <491> Antara 17 dan 24; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 3 g zat, masukkan dalam labu 200 ml,

tambahkan 25 ml *etanol mutlak P* netral, hangatkan sampai lebur, kocok campuran, tambahkan 1 ml *fenolftalein LP* dan titrasi dengan cairan hangat *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV* sampai warna merah muda tetap.

Bilangan ester <491> Antara 72 dan 79; lakukan penetapan sebagai berikut: pada larutan hasil dari penetapan *Bilangan asam* tambahkan 25,0 ml *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV* dan 50 ml *etanol bebas aldehida P*, refluks selama 4 jam dan titrasi kelebihan alkali dengan *asam klorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MANGAN SULFAT

Manganese Sulfate

Mangan (2+)sulfat (1:1)monohidrat [10034-96-5]
 $MnSO_4 \cdot H_2O$ BM 169,02
Anhidrat [7785-87-7] BM 151,00

Mangan Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $MnSO_4 \cdot H_2O$.

Pemerian Hablur; merah pucat sedikit merekah atau serbuk lemayung; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Mangan dan Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sisa pemijaran <1111> Antara 10,0% dan 13,0%; lakukan pemijaran pada suhu 450° hingga bobot tetap.

Senyawa tidak diendapkan oleh amonium sulfida
Tidak lebih dari 0,5%; pengujian dilakukan sebagai berikut: larutkan 2,0 g zat dalam 90 ml air, tambahkan 5 ml *amonium hidroksida P*, hangatkan larutan dan alirkan *hidrogen sulfida P* ke dalamnya selama lebih kurang 30 menit. Encerkan dengan air hingga 100 ml, campur, biarkan sampai mengendap sempurna. Enaptuangkan beningan melalui penyaring, masukkan 50 ml filtrat ke dalam cawan yang telah ditara, uapkan sampai kering dan mula-mula pijarkan perlahan dan akhirnya pada suhu $800^\circ \pm 25^\circ$: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

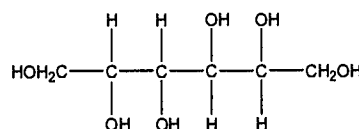
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat, larutkan dalam 200 ml air. Tambahkan lebih kurang 10 mg *asam askorbat P*, tambahkan dari buret *dinatrium edetat 0,05 M LV* lebih kurang 25 ml, kemudian tambahkan 10 ml *dapar amonia-amonium klorida LP* dan lebih kurang 0,15 ml *hitam eriokrom T LP*. Lanjutkan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai berwarna biru.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 8,451 mg $MnSO_4 \cdot H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

MANITOL

Mannitol



D-Manitol [69-65-8]
 $C_6H_{14}O_6$

BM 182,17

Manitol mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_6H_{14}O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Total gula, polihidrat alkohol lain, heksitol anhidrat, jika terdeteksi tidak termasuk dan tidak dihitung sebagai cemaran lain.

Pemerian Serbuk hablur putih atau granul mengalir bebas; tidak berbau; rasa manis.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam larutan basa; sukar larut dalam piridin; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Manitol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. 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 *Manitol BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 165° dan 169°.

Rotasi jenis <1081> Antara +137° dan +145°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Masukkan lebih kurang 1 g zat yang ditimbang saksama ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40 ml larutan *amonium molibdat P* (1 dalam 10), jika perlu saring terlebih dahulu. Tambahkan 20 ml *asam sulfat 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Keasaman Larutkan 5,0 g zat dalam 50 ml *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan 3 tetes *fenolftalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV* sampai titik akhir warna merah muda: diperlukan tidak lebih dari 0,30 ml *natrium hidroksida 0,020 N* untuk menetralkan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,007%; pengujian dilakukan menggunakan 2,0 g zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih keruh dari 0,20 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,01%; pengujian dilakukan menggunakan 2,0 g zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih keruh dari 0,20 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Arsen <321> Metode II Tidak lebih dari 1 bpj.

Gula mereduksi Tambahkan 1 ml larutan jenuh manitol (lebih kurang 200 mg) ke dalam 5 ml *tembaga(II) sirat alkali LP*. Panaskan dalam tangas air mendidih selama 5 menit: hanya terbentuk sedikit sekali endapan. Jumlah yang ditetapakan dalam uji ini tidak termasuk yang ditetapakan dalam cemaran lain.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Air yang telah diawaudarakan.

Larutan resolusi Larutkan sorbitol dan *Manitol BPF1* dalam air hingga kadar masing-masing lebih kurang 4,8 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Manitol BPF1*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 4,8 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 240 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 10 ml air dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias yang dipertahankan pada suhu tetap dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L19*. Atur suhu kolom antara 30° - 85°, pertahankan ±2° dari suhu yang dipilih, laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Pada kondisi yang sama lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sorbitol dan manitol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg, manitol, $C_6H_{14}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Manitol 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.

INJEKSI MANITOL Mannitol Injection

Injeksi Manitol adalah larutan steril atau larutan lewat jenuh Manitol dalam *Air untuk Injeksi*. Bila terjadi penghabluran perlu dilakukan penghangatan atau pemanasan dalam otoklaf sebelum digunakan. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_6H_{14}O_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Tidak mengandung zat antimikroba.

Baku pembanding Endotoksin BPF1, [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Uapkan sejumlah residu injeksi di atas tangas uap sampai kering, keringkan sisa pada suhu 105° selama 4 jam. Residu memenuhi uji berikut, pada 3 ml larutan *katekol P* dalam air (1 dalam 10) yang dibuat segar, tambahkan 6 ml *asam sulfat P* dengan pendinginan. Masukkan masing-masing 3 ml larutan ini ke dalam 2 tabung reaksi. Pada salah satu tabung tambahkan 0,3 ml air (pereaksi blangko) dan pada tabung yang lain tambahkan 0,3 ml larutan residu (manitol) dalam air (1 dalam 10). Panaskan tabung di atas api langsung selama lebih kurang 30 detik: larutan dalam tabung yang berisi manitol berwarna merah muda gelap atau merah anggur dan larutan dalam tabung berisi pereaksi blangko berwarna merah muda terang.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan secara potensiometrik menggunakan larutan sebagai berikut: Pada sejumlah larutan injeksi tambahkan 0,3 ml larutan *kalium klorida P* jenuh untuk setiap 100 ml dan jika perlu encerkan dengan air hingga kadar manitol 5%.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Rotasi jenis <1081> Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 g manitol seperti tertera pada *Penetapan kadar*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutan ini memenuhi syarat penetapan *Rotasi jenis* pada *Manitol*.

Endotoksin bakteri Tidak lebih dari 0,04 unit Endotoksin FI per mg manitol apabila jumlah yang tertera pada etiket injeksi 10% atau kurang, dan tidak lebih dari 2,5 unit *Endotoksin FI* per g manitol apabila jumlah yang tertera pada etiket injeksi lebih dari 10%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Endotoksin Bakteri <201>*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, jika perlu encerkan dengan *Air untuk Injeksi* hingga kadar tidak lebih dari 10% C₆H₁₄O₆.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan resolusi, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Manitol*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Manitol BPF1*, larutkan dalam air dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan 500 mg manitol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

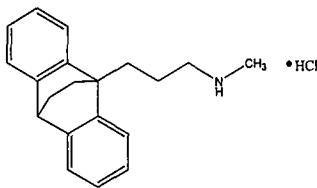
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Manitol*. Hitung jumlah dalam mg per ml manitol, C₆H₁₄O₆, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; *C* adalah kadar *Mannitol BPF1* 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 dosis tunggal, dari kaca atau plastik, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

MAPROTILIN HIDROKLORIDA Maprotiline Hydrochloride



N-Metil-9,10-entanoantrasena-9(10H)-propilamina hidroklorida [10347-81-6]

C₂₀H₂₃N.HCl

BM 313,86

Maprotilin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₂₀H₂₃N.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam isooktan.

Baku pembanding *Maprotilin Hidroklorida BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap, 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 *Maprotilin Hidroklorida BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 100 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Maprotilin Hidroklorida BPF1*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm dan 272 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutan (1 dalam 200) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291> untuk alkaloid hidroklorida.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *2-butanol P -etil asetat P-amonium hidroksida 2 N* (6:3:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm yang telah dicuci dengan kloroform dengan cara mengalirkan kloroform di seluruh permukaan lempeng, dan dikeringkan pada suhu 100° selama 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Maprotilin Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg; 0,08 mg; 0,06 mg; 0,04 mg; 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji, Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada *Penjerap*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* yang sebelumnya telah dijenuhkan selama 1 jam dengan meletakkan gelas piala berisi 25 ml *amonium hidroksida P* pada dasar bejana. Biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Paparkan lempeng

dengan uap asam klorida P selama 30 menit, dan pada lampu ultraviolet intensitas tinggi (1000 - 1600 watt) hingga bercak dari *Enceran larutan baku* 0,02 mg per ml tampak jelas. Bandingkan kromatogram di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku* dan jumlah intensitas seluruh bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dibandingkan dengan bercak utama *Larutan baku* dan semua *Enceran larutan baku*, tidak lebih dari 1,0%. [Perhatian Lampu ultraviolet memancarkan radiasi ultraviolet yang berbahaya bagi mata dan kulit.]

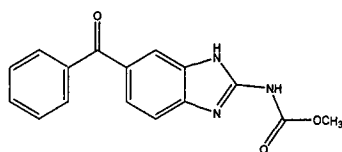
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 25 ml *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel berisi *litium klorida P* jenuh dalam *asam asetat glasial P* seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 31,39 mg $C_{20}H_{23}N.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MEBENDAZOL

Mebendazole



Metil 5-benzimidazol-2-benzimidazolkarbamat [31431-39-7]
 $C_{16}H_{13}N_3O_3$ BM 295,29

Mebendazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{13}N_3O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih sampai agak kuning; hampir tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 290°.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam larutan asam mineral encer, dalam etanol, dalam eter dan dalam kloroform; mudah larut dalam asam format.

Baku pembanding *Mebendazol BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mebendazol BPFi*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran kloroform P-metanol P-asam format 96% P (90:5:5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mebendazol BPFi* lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

Enceran larutan baku Pipet 1 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan campuran kloroform P-asam format 96% P (9:1) sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam 1,0 ml *asam format 96% P* dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan kloroform P sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama, pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Biarkan totolan mengering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku* dan tidak ada bercak lain dari *Larutan uji* yang lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 225 mg zat, larutkan dalam 30 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan sistem elektrode kaca-kalomel. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 29,53 mg $C_{16}H_{13}N_3O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SUSPENSI ORAL MEBENDAZOL

Mebendazole Oral Suspension

Suspensi Oral Mebendazol adalah mebendazol dalam pembawa air. Mengandung Mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mebendazol BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Campur sejumlah volume suspensi oral setara dengan 200 mg mebendazol dengan 20 ml campuran kloroform P-asam format 96 % (19:1).

Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Tablet Mebendazol*, dimulai dari "panaskan suspensi diatas tangas air selama beberapa menit." Hasil memenuhi persyaratan.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,0.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Mebendazol BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, dan tambahkan 90 ml *kloroform P*, 7 ml *isopropil alkohol P* dan 2 ml *asam format 96%*. Kocok sampai larut, tambahkan *isopropil alkohol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml ke dua, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda. Larutan mengandung mebendazol lebih kurang 5 µg per ml.

Larutan uji 1 Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 1000 mg mebendazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam format 96%* sampai tanda dan campur. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, tambahkan 40 ml *asam format 96%* dan panaskan di dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit. Dinginkan, tambahkan air sampai tanda, kocok dan saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang. Pipet 10 ml filtrat ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan 50 ml air dan 50 ml *kloroform P*, kocok selama lebih kurang 2 menit. Biarkan memisah dan pindahkan lapisan kloroform ke dalam corong pisah 250 ml kedua, cuci lapisan air dua kali tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*, tambahkan cucian kloroform ke dalam corong pisah kedua, buang lapisan air. Cuci gabungan lapisan kloroform dengan campuran 4 ml *asam klorida 1 N* dan 50 ml larutan *asam format 96%* dalam air (1:10), dan pindahkan lapisan kloroform ke dalam labu tentukur 100-ml. Ekstraksi air cucian dua kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*, tambahkan ekstrak gabungan kloroform ke dalam labu tentukur di atas, tambahkan 2 ml *asam format 96%* dan 7 ml *isopropil alkohol P*, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda, kocok. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda.

Larutan uji 2 (bila suspensi oral dikemas dalam siring yang terkalibrasi untuk pemberian mebendazol dengan dosis meningkat) Ukur sejumlah volume tertentu suspensi oral ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *asam format 96%* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40 ml *asam format 96%* dan panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji 1* dimulai dari "Dinginkan, tambahkan air sampai tanda".

Larutan blangko Campur 90 ml *kloroform P* dengan 2 ml *asam format 96%* dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *isopropil alkohol P* sampai tanda dan kocok. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang kedua, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 247 nm, menggunakan *Larutan blangko*. Hitung jumlah dalam mg mebendazol, C₁₆H₁₃N₃O₃, dalam suspensi oral yang digunakan pada *Larutan uji 1* dengan rumus:

$$200 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Mebendazol BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku*.

Bila diperlukan, hitung jumlah dalam mg mebendazol, C₁₆H₁₃N₃O₃, dalam suspensi oral yang digunakan pada *Larutan uji 2* dengan rumus:

$$20.000 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

V adalah volume dalam ml labu tentukur yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji 2*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji 2* dan *Larutan baku*.

TABLET MEBENDAZOL Mebendazole Tablet

Tablet Mebendazol mengandung Mebendazol, C₁₆H₁₃N₃O₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mebendazol BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-asam format 96% P* (90:5:5).

Pelarut Campuran *kloroform P-asam format 96% P* (19:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Mebendazol BPFi* larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 10 mg per ml.

Larutan uji Serbuk haluskan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 200 mg mebendazol, campur dengan 20 ml *Pelarut*, hangatkan di atas tangas air selama beberapa menit, dinginkan dan saring melalui penyaring kaca masir ukuran medium.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f, bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml larutan natrium lauril sulfat 1,0% dalam asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 120 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{13}N_3O_3$ terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 8,0 g natrium hidroksida P dalam 2000 ml air, tambahkan 3,0 g natrium lauril sulfat P, campur. Tambahkan 20 ml asam fosfat P, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P–*Dapar* (3:7) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Mebendazol BPF1* ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml asam format P, encerkan dengan metanol P sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sama dengan alikuot.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, dan kolom 3 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 alikuot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{13}N_3O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Mebendazol BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 4 ml asam format 96% P. Tambahkan isopropil alkohol P sampai tanda. Pipet 0,5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan isopropil alkohol P sampai tanda.

Larutan uji Campur 1 tablet dengan 20 ml asam format 96% P di dalam labu tentukur 100-ml, panaskan di atas tangas uap selama 15 menit. Dinginkan, tambahkan isopropil alkohol P sampai tanda, dan saring melalui penyaring kaca masir ukuran medium. Masukkan sejumlah filtrat yang setara dengan 1 mg mebendazol yang diukur saksama ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan isopropil alkohol P sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 310 nm, menggunakan larutan asam format 96% P dalam

isopropil alkohol P (1 dalam 500) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah mg mebendazol dalam tablet yang tertera pada etiket; C adalah kadar *Mebendazol BPF1* dalam μ g per ml *Larutan baku*; D adalah kadar mebendazol dalam μ g per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan tingkat pengenceran; 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran metanol P–kalium fosfat monobasa 0,05 M (60:40) atur pH hingga 5,5 dengan penambahan asam fosfat 0,1 M atau natrium hidroksida 1 N, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Mebendazol BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 ml asam format P, panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit. Kocok secara mekanik selama 5 menit, tambahkan 90 ml metanol P dan biarkan dingin. Encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih halus.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg mebendazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml asam format P, panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit. Kocok secara mekanik selama 1 jam, encerkan dengan air sampai tanda, campur dan saring. Pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan asam format P dalam metanol P (1:9) sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 247 nm, pra-kolom berisi bahan pengisi L1 dan kolom analitik 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L1 dan pertahankan suhu pada lebih kurang 30°, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg mebendazol,

$C_{16}H_{13}N_3O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

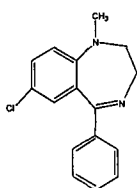
$$10.000 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Mebendazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak mebendazol *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MEDAZEPAM

Medazepam



7-kloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzo diazepin [2898-12-6]

$C_{16}H_{15}ClN_2$

BM 270,8

Medazepam mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{16}H_{15}ClN_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; kekuningan; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam 8 bagian etanol, dalam 1 bagian kloroform dan dalam 5 bagian eter.

Baku pembanding *Medazepam BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Medazepam BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,001% dalam *asam klorida 0,1 N* pada panjang gelombang antara 230 - 320 nm menunjukkan maksimum hanya pada 254 nm; serapan pada 254 nm lebih kurang 0,86.

C. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,004% dalam *asam klorida 0,1 N* pada panjang gelombang antara 360 - 550 nm menunjukkan maksimum hanya pada 458 nm; serapan pada 458 nm lebih kurang 0,64.

Suhu lebur <1021> 101° sampai 104°.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-etil asetat *P* (75:25)

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 μ l larutan zat uji dalam *etil asetat P* yang mengandung (1) 2,5% dan (2) 0,0035%, pada lempeng kromatografi *silika gel 60 F254*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak. Angkat lempeng biarkan menguap, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama dari larutan (1) tidak lebih intensif dari bercak utama dari larutan (2).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° pada tekanan tidak lebih dari 5,2 mmHg selama 4 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

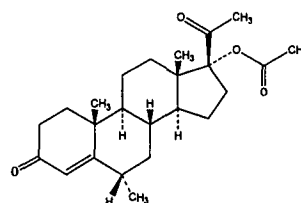
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 75 ml *anhidrida asetat P*. Lakukan penetapan dengan *Metode 1* seperti tertera pada *Titration Bebas Air* dalam *Titrimetri* <711>. Tentukan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 27,08 $C_{16}H_{15}ClN_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MEDROKSIPROGESTERON ASETAT

Medroxyprogesterone Acetate



17-Hidroksi-6 α -metilpregn-4-en-3,20-dion asetat [71-58-9]

$C_{24}H_{34}O_4$

BM 386,53

Medroksiprogesteron Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{24}H_{34}O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 205°; stabil di udara.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam aseton dan dalam dioksan; agak sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Medroksiprogesteron Asetat BPFI*; tidak boleh

dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Medroksiprogesteron Asetat BPFi.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam etanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Medroksiprogesteron Asetat BPFi; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 241 nm: berbeda tidak lebih dari 2,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara + 45° dan + 51°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam dioksan P.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Senyawa sejenis A medroksiprogesteron asetat Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Campuran heksan P-tercier butil metil eter P-tetrahidrofuran P (45:45:10).

Larutan baku Timbang masing-masing sejumlah Medroksiprogesteron Asetat BPFi dan Senyawa Sejenis A Medroksiprogesteron Asetat BPFi, larutkan dalam metilen klorida P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 20 mg per ml dan 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam metilen klorida P hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Penampak bercak Timbang 20 g asam p-toluen sulfonat P, larutkan dalam 100 ml etanol P.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl Larutan baku dan Larutan uji pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak, biarkan merambat hingga lebih kurang 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 120° selama 10 menit. Semprot lempeng dengan Penampak bercak, panaskan lempeng pada suhu 120° selama 10 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 365 nm: tiap bercak yang memberikan fluoresensi berwarna biru dengan harga R_f lebih tinggi dari bercak utama Medroksiprogesteron Asetat dari Larutan uji tidak lebih intensif dibandingkan dengan fluoresensi biru bercak dari Larutan baku.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-air (3:2), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian

menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Medroksiprogesteron Asetat BPFi, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah megestrol asetat dan Medroksiprogesteron Asetat BPFi dalam Fase gerak hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 62,5 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak megestrol asetat dan medroksiprogesteron asetat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan 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:

$$2500 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Medroksiprogesteron Asetat BPFi dalam mg per ml Larutan baku; W adalah bobot zat dalam mg untuk membuat Larutan uji; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan uji; dan r_s adalah respons puncak utama dari Larutan baku.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran air-asetonitril P (60:40), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Medroksiprogesteron Asetat BPFi, larutkan dalam asetonitril P hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dalam asetonitril P sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L1, laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti

tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 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 medroksiprogesteron asetat, C₂₄H₃₄O₄, dalam zat 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 dari *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° - 30°.

SUSPENSI MEDROKSIPROGESTERON ASETAT UNTUK INJEKSI Medroxyprogesterone Acetate Injectable Suspension

Suspensi Medroksiprogesteron Asetat untuk Injeksi adalah suspensi steril Medroksiprogesteron Asetat dalam media berbasis air yang sesuai. Mengandung medroksiprogesteron asetat, C₂₄H₃₄O₄, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Medroksiprogesteron Asetat BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Masukkan sejumlah suspensi setara dengan lebih kurang 50 mg medroksiprogesteron asetat ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus, enaptuangkan beningan dan cuci padatan dua kali, tiap kali dengan 15 ml air, buang air cucian. Larutkan padatan dalam 10 ml *kloroform P*, pindahkan ke dalam gelas piala kecil, uapkan kloroform di atas tangas uap dan keringkan pada suhu 105° selama 3 jam: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Medroksiprogesteron Asetat BPF1*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 700 ml *butil klorida P* dan 300 ml *heksan P*, yang keduanya telah dijenuhkan dengan

air dan 80 ml *asetonitril P*. Kadar asetonitril boleh bervariasi untuk memenuhi syarat *Kesesuaian sistem* dan untuk mendapatkan waktu eluasi masing-masing lebih kurang 12 menit untuk progesteron dan lebih kurang 15 menit untuk medroksiprogesteron asetat. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil.

Larutan baku internal Buat larutan progesteron dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 8 mg *Medroksiprogesteron Asetat BPF1*, larutkan dalam 20,0 ml *Larutan baku internal*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi setara dengan lebih kurang 50 mg medroksiprogesteron asetat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 25,0 ml *kloroform P* ke dalam wadah, kocok selama lebih kurang 20 menit dan sentrifus. Pipet 4 ml lapisan kloroform ke dalam wadah yang sesuai, uapkan sampai kering. Pipet 20 ml *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam wadah untuk melarutkan residu.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 2 mm berisi bahan pengisi L3 dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak progesteron dan medroksiprogesteron tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Medroksiprogesteron asetat*. Hitung jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat, C₂₄H₃₄O₄, dalam tiap ml suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$125 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml suspensi yang digunakan; *R_u* dan *R_s* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak medroksiprogesteron asetat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET MEDROKSIPROGESTERON ASETAT Medroxyprogesterone Acetate Tablet

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 BPF1*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung 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 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (60:40). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan 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* 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 alikuot, 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 8 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L7*, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,2 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, $C_{24}H_{34}O_4$, 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 µg 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 µg 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:

$$C \left(\frac{T}{D} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; *T* adalah jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat dalam tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar medroksiprogesteron asetat dalam µg per ml *Larutan uji*, 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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti 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.

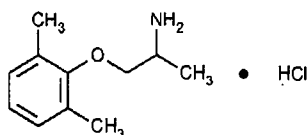
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Medroksiprogesteron Asetat*. Hitung jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

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.

MEKSILETIN HIDROKLORIDA Mexiletine Hydrochloride



(±)-1-Metil-2-(2,6-sililoksi)etilamina hidroklorida [5370-01-04]

C₁₁H₁₇NO.HCl

BM 215,72

Meksiletin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₁H₁₇NO.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol kering; agak sukar larut dalam asetonitril; praktis tidak larut dalam eter. Tidak optis aktif (larutan 1 dalam 20).

Baku pembanding *Meksiletin Hidroklorida BPF1*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Meksiletin Hidroklorida BPF1*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran kloroform *P*-metanol *P*-amonium hidroksida *P* (425:70:50).

Penampak bercak 1 Buat larutan *garam fast blue BB P* (1 dalam 500) dalam *metanol P*.

Penampak bercak 2 Buat larutan kalium hidroksida *P* (1 dalam 5) dalam *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meksiletin Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* setengah jenuh, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 1*, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit. Amati bercak pada lempeng dengan menyemprotkan *Penampak bercak 2*: harga *R_f* bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Pada 3 ml larutan (1 dalam 60) tambahkan 1 ml amonium hidroksida 6 *N* saring dan asamkan filtrat dengan 2 ml asam nitrat *P*. Tambahkan 1 ml perak nitrat *LP*: terbentuk endapan putih seperti dadih, larut dalam amonium hidroksida 6 *N* berlebih (adanya klorida).

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Enceran larutan baku Pipet 10 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung *Meksiletin Hidroklorida BPF1* lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali suntikan *Enceran larutan baku* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Enceran larutan baku* tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$500 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Meksiletin Hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Enceran larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak meksiletin dari *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar natrium asetat Larutkan 11,5 g *natrium asetat anhidrat P* dalam 500 ml air, tambahkan 3,2 ml asam asetat glasial *P*, campur dan biarkan dingin. Atur pH hingga 4,8±0,1 dengan penambahan asam klorida *P*, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-*Dapar natrium asetat* (600:400), saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meksiletin Hidroklorida BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per ml.

Larutan resolusi Buat larutan 2-feniletilamin hidroklorida dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap 20 µl *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak 2-feniletilamin dan meksiletin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif 2-feniletilamin dan meksiletin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg meksiletin hidroklorida, C₁₁H₁₇NO.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

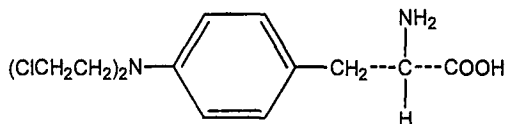
$$50 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Meksiletin hidroklorida BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak meksiletin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MELFALAN

Melphalan



L-3-[p-[Bis(2-kloroetil)amino]fenil]alanina [148-82-3]
C₁₃H₁₈Cl₂N₂O₂ BM 305,2

Melfalan mengandung tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₃H₁₈Cl₂N₂O₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan dan bebas klor terionisasi.

[Perhatian Hati-hati jangan terhirup partikel melfalan dan hindari kontak dengan kulit.]

Pemerian Serbuk; hampir putih sampai kekuningan; bau lemah. Melebur pada suhu lebih kurang 180° disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam kloroform, dan dalam eter; larut dalam asam mineral encer; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol.

Baku pembanding *Melfalan Hidroklorida BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Lakukan koreksi *Susut pengeringan* untuk analisis kuantitatif dengan mengeringkan sebagian kecil baku pembanding pada suhu 105° sampai bobot tetap. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 200.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Melfalan Hidroklorida BPF1*.

B. Pada 1 ml larutan (1 dalam 10.000) dalam *etanol P* di dalam tabung reaksi bersumbat kaca, tambahkan 1 ml *dapar asam ftalat pH 4,0*, 1 ml larutan 4-(*p-nitrobenzil*)piridin *P* dalam *aseton P* (1 dalam 20) dan 1 ml larutan *natrium klorida P 0,9%*. Panaskan di atas tangas air pada suhu 80° selama 20 menit dan segera dinginkan. Tambahkan 10 ml *etanol P* dan 1 ml *kalsium hidroksida 1 N*; terjadi warna lembayung hingga merah-lembayung.

C. Panaskan 100 mg dengan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N* di atas tangas air selama 10 menit; larutan yang diperoleh, setelah diasamkan dengan *asam nitrat 2 N*, menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -30° dan -36°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 70 mg per 10 ml, yang dibuat dengan pemanasan secara hati-hati.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Klor terionkan Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 75 ml air dan 2 ml *asam nitrat P*, biarkan selama 2 menit. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*; tentukan titik akhir secara potensiometrik: tidak lebih dari 1,0 ml *perak nitrat 0,1 N* diperlukan per 500 mg zat.

Kandungan nitrogen <581> *Metode II* Tidak kurang dari 8,90% dan tidak lebih dari 9,45% N, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan

menggunakan lebih kurang 325 mg zat yang ditimbang saksama dan asam sulfat 0,1 N LV sebagai titran.

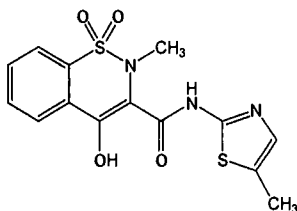
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, larutkan dalam 20 ml natrium hidroksida 0,5 N. Tutup gelas piala dengan kaca arloji, didihkan selama 30 menit, jika perlu tambahkan air untuk mengganti air yang menguap. Dinginkan, netralkan terhadap fenoltalein LP dengan asam asetat P, tambahkan 1 ml asam asetat P berlebih. Titrasi dengan perak nitrat 0,1 N LV; tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode perak dan kalomel. Elektrode kalomel telah dimodifikasi dan berisi larutan jenuh kalium sulfat P. Dari hasil yang diperoleh pada penetapan klor terionkan, hitung volume dalam ml perak nitrat 0,1 N yang setara dengan klor terionkan dalam sejumlah zat yang digunakan pada penetapan kadar; kurangkan dari volume titran.

Tiap ml perak nitrat 0,1 N
setara dengan 15,26 mg $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

MELOKSIKAM

Meloxicam



4-Hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida [71125-38-7]
 $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ BM 351,40

Meloxicam 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 Meloxicam BPFi. Senyawa Sejenis A Meloxicam BPFi. Senyawa Sejenis B Meloxicam BPFi. Senyawa Sejenis C Meloxicam BPFi. Senyawa Sejenis D Meloxicam BPFi.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Meloxicam BPFi.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam metanol P pada panjang gelombang antara 240 - 450 nm menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Meloxicam BPFi.

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 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 1 N.

Larutan B Metanol P.

Fase gerak Gunakan variasi campuran Larutan A dan Larutan B seperti tertera pada Sistem kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 4 mg Meloxicam BPFi, Senyawa Sejenis A Meloxicam BPFi dan Senyawa Sejenis B Meloxicam BPFi, 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 Meloxicam BPFi 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 tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor panjang gelombang dengan deteksi pada panjang gelombang 260-350 nm; kolom 15 cm x 4,6 mm 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap puncak meloksikam pada lebih kurang 7 menit seperti 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *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 yang digunakan 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 BPF1* 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* sebagai berikut:

Tabel

| Cemaran | Perkiraan Retensi Relatif | Panjang gelombang (nm) | Faktor Respons Relatif (F) | Batas cemaran (w/w, %) |
|---|---------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|
| 4-Hidroksi-2-metil-2 <i>H</i> -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- <i>N</i> -(<i>N</i> '-etil-5-metil-2-tiazolil)-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksida | 1,9 | 350 | 1,0 | 0,05 |
| 4-Hidroksi-2-metil- <i>N</i> -(<i>N</i> '-metil-5-metil-2-tiazolil)-2 <i>H</i> -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 |

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer A Campuran *Pengencer B-natrium hidroksida* 0,4 *N* (50:3).

Pengencer B Campuran air-metanol *P* (60:40).

Larutan persediaan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Meloksikam BPF1* larutkan dalam *Pengencer A* hingga kadar 50 µg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda.

Larutan persediaan baku 2 Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg *Senyawa sejenis B Meloksikam BPF1*, *Senyawa Sejenis C Meloksikam BPF1* dan *Senyawa Sejenis D Meloksikam BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 6 ml *natrium hidroksida* 0,4 *N*, sonikasi selama 2 menit. Tambahkan 40 ml *metanol P*, sonikasi selama 2 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet masing-masing 1 ml *Larutan persediaan baku 1* dan *Larutan persediaan baku 2* ke

dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda.

Larutan persediaan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung *Meloksikam BPF1* 2 mg per ml dalam *Pengencer A*.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 5 ml *Larutan persediaan kesesuaian sistem* dan 1 ml *Larutan persediaan baku 2* ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml, larutkan dengan 10 ml *Pengencer A*, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 2 panjang gelombang dengan deteksi pada panjang gelombang 260 nm dan 350 nm; kolom 25 cm x 4,6 mm 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 - 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap puncak meloksikam pada lebih kurang 5 menit seperti 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 BPF1* yang ditetapkan dalam mg per ml *Larutan baku* [*Catatan Gunakan kadar Meloksikam BPF1 untuk menghitung total 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 BPF1 untuk menghitung total cemaran yang tidak diketahui; untuk cemaran yang ditetapkan, hitung persentase kandungan masing-masing cemaran menggunakan respons puncak Larutan uji seperti 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 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 awaudarakan, Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 4 mg *Meloksikam BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Meloksikam BPFi* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam 25 ml *metanol P* dan 0,1 ml *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Meloksikam BPFi* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 50 ml *metanol P* dan 0,2 ml *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama 20 mg zat, masukkan ke *metanol P*. Tambahkan 0,2 ml *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 360 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm 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*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 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.

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 BPFi*. *Senyawa Sejenis B Meloksikam BPFi*.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti 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 BPFi* dalam 1 ml air dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (80:20:1).

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara, 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 $C_{14}H_{13}N_3O_4S$ yang terlarut menggunakan metode sebagai berikut:

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20,83 mg *Meloksikam BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam 5 ml *metanol P* dan 1 ml *natrium hidroksida 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 alikuot, 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 blangko. Hitung jumlah meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$900 \left(\frac{C_S d}{W_U L} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right) 100$$

900 adalah volume *Media disolusi* dalam ml; C_S adalah kadar *Meloksikam BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; d adalah bobot jenis dalam g per ml suspensi oral; W_U adalah bobot suspensi oral dalam mg; L adalah kadar meloksikam yang tertera pada etiket dalam mg per ml; 100 adalah faktor konversi persentase; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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 semua produk degradasi tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan baku persediaan senyawa sejenis, Larutan uji Lakukan seperti 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 tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada panjang gelombang maksimum 260 nm seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 10%. Lakukan kromatografi berturut-turut terhadap *Larutan baku senyawa sejenis*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada panjang gelombang maksimum 260 nm seperti 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 kromatogram dan ukur 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 BPFi* 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 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 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 BPFi*, 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 5 menit, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Kocok dan biarkan mengendap, saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm melalui pra-penyaring serat kaca.

Larutan uji Ukur saksama 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, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Kocok dan biarkan mengendap, saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm melalui pra-penyaring serat kaca.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan 360 nm, kolom 12,5 cm x 4 mm 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 kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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*, rekam kromatogram dan ukur 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, rekam kromatogram dan ukur 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° - 30°.

TABLET MELOKSIKAM Meloxicam Tablet

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. Senyawa Sejenis B Meloksikam BPF1.*

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran kloroform *P-metanol P-amonia* 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 ke dalam labu yang sesuai, tambahkan lebih kurang 5 ml *Larutan natrium hidroksida metanol 0,1 N*, tambahkan 20 ml *metanol P*, 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 0,1 N*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

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 tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ yang terlarut dengan cara sebagai berikut:

Larutan baku 1 (Untuk tablet yang mengandung 7,5 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 0,1 N* 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 0,1 N* 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 alikuot yang disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 10 μ m. Buang beberapa ml filtrat pertama.

Prosedur Ukur 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:

$$900 \left(\frac{C_s}{L} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right) 100$$

900 adalah volume *Media disolusi*; 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; 100 adalah faktor konversi persentase; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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%; total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji Lakukan seperti 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*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Lakukan seperti tertera dalam *Penetapan kadar*, kecuali lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam

kromatogram dan ukur respons puncak seperti 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 μ l) *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 BPF1* 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Larutkan 2,0 g amonium fosfat dibasa P dalam 1000 ml air, dan atur pH hingga $7,0 \pm 0,1$ dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan B Campuran *metanol P-isopropanol P* (650:100).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A-Larutan B* (63:37). Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 BPF1*, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1*, kolom 10 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit, pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak meloksikam tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

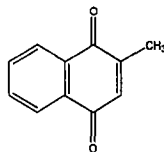
Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg meloksikam, C₁₄H₁₃N₃O₄S₂, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$5000 \left(\frac{C}{3} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Meloksikam BPF1* 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°.

MENADION Menadione



2-Metil-1,4-naftokuinon [58-27-5]

C₁₁H₈O₂

BM 172,18

Menadion mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₁H₈O₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. [Perhatian Serbuk menadion menyebabkan iritasi pada saluran pernapasan dan kulit, dan larutan dalam etanol dapat menyebabkan bengkak.]

Pemerian Serbuk atau hablur, kuning cerah; praktis tidak berbau; dipengaruhi oleh cahaya matahari.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam minyak nabati; agak sukar larut dalam kloroform dan dalam etanol.

Baku pembanding *Menadion BPF1* [Perhatian Hindari kontak dan hindarkan dari paparan cahaya]; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Menadion BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 5 µg per ml dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Menadion BPF1*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 105° dan 107°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Gunakan pelarut *kloroform P*.

Penampak bercak Gunakan penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu 150 ml. Tambahkan 15 ml *asam asetat glasial P* dan 15 ml *asam klorida 3 N*, putar labu hingga zat larut. Tambahkan lebih kurang 3 g serbuk zink, tutup labu dengan penutup yang dilengkapi dengan katup Bunsen, kocok, dan diamkan di tempat gelap selama 1 jam, sambil sering dikocok. Enaptuangkan dengan cepat melalui penyaring kapas ke dalam labu lain, cuci segera labu reduksi tiga kali tiap kali dengan 10 ml air yang baru dididihkan dan telah didinginkan, tambahkan 0,1 ml *ortofenantrolin LP*, titrasi segera kumpulkan filtrat dan air cucian dengan *serium (IV) sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *serium(IV) sulfat 0,1 N*
setara dengan 8,609 mg C₁₁H₈O₂

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI MENADION Menadione Injection

Injeksi Menadion adalah larutan steril menadion dalam minyak. Mengandung menadion, $C_{11}H_8O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Menadion BPFI [Perhatian Hindari kontak dan hindarkan dari paparan cahaya]; lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Endotoksin Bakteri <201> Mengandung tidak lebih 58,3 unit Endotoksin FI per mg menadion.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar [Perhatian Selama penetapan hindarkan menadion dan larutannya dari pengaruh cahaya.]

Pelarut Campuran etanol P-eter P (1:1).

Amonia alkohol Campuran volume sama amonium hidroksida P dan etanol P.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg Menadion BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Simpan larutan dalam wadah tertutup rapat di tempat gelap, dingin, dan gunakan dalam waktu 7 hari.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg menadion, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, campur.

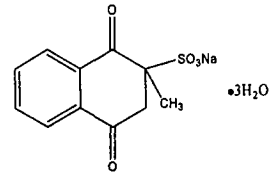
Prosedur Masukkan 1,0 ml *Larutan baku* dan 1,0 ml *Larutan uji* masing-masing ke dalam dua labu tentukur 50-ml, tambahkan masing-masing 4 ml *etanol P*, campur. Kemudian ke dalam masing-masing labu tambahkan 1,0 ml larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg 2,4-dinitrofenilhidrazin P dalam 20 ml campuran asam klorida 3 N-air (2:1). Letakkan labu dalam tangas air; pertahankan suhu pada 70°-75° selama 15 menit, kocok kuat tiap 2-3 menit. Segera setelah pemanasan, dinginkan hingga suhu lebih kurang 25°, tambahkan ke dalam masing-masing labu, 5 ml *Amonia alkohol*. Kocok, tambahkan *etanol P* sampai tanda, campur, biarkan selama 15 menit, dan enaptuangkan dari minyak yang memisah. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 635 nm menggunakan pereaksi tanpa zat sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg menadion, $C_{11}H_8O_2$, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar Menadion BPFI dalam μg per ml *Larutan baku*; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

MENADION NATRIUM BISULFIT Menadione Sodium Bisulphite



1,2,3,4-Tetrahidro-2-metil-1,4-dioksa-2-naftalena sulfonat garam natrium asam trihidrat [130-37-0]

$C_{11}H_9NaO_5S \cdot 3H_2O$

BM 324,24

Menadion Natrium Bisulfit adalah campuran yang terdiri dari Menadion Natrium Bisulfit dan Natrium Bisulfit. Mengandung tidak kurang dari 63,0% dan tidak lebih dari 75,0% $C_{11}H_9NaO_5S \cdot 3H_2O$, dan tidak kurang dari 30,0% dan tidak lebih dari 38,0% $NaHSO_3$.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter; praktis tidak larut dalam benzen.

Baku pembanding Menadion Natrium Bisulfit BPFI.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 100 mg dengan 10 ml air dalam corong pisah, tambahkan 3 ml larutan natrium karbonat monohidrat P (1 dalam 10). Ekstraksi endapan dua kali, tiap kali dengan 5 ml kloroform P. Saring lapisan kloroform melalui penyaring yang telah dicuci dengan kloroform P, uapkan filtrat dengan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dalam beberapa ml *etanol P*, uapkan hingga kering; jarak lebur sisa antara 104° dan 107°.

B. Pada 50 mg endapan yang diperoleh pada Identifikasi A, tambahkan 5 ml air dan 75 mg natrium bisulfit P, panaskan di atas tangas uap sambil dikocok kuat-kuat hingga larut, larutan hampir tidak berwarna. Encerkan dengan air secukupnya hingga 50 ml, campur. Pada 2 ml tambahkan 2 ml campuran *etanol P* dan amonium hidroksida P volume sama, kocok. Tambahkan 3 tetes etil sianoasetat P; terjadi warna biru keunguan yang dengan penambahan 1 ml larutan natrium hidroksida P 33,3% berubah menjadi hijau kemudian kuning.

C. Pada 2 ml larutan 4% tambahkan beberapa tetes asam klorida encer P, hangatkan: tercium bau belerang dioksida.

Natrium Bisulfit Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 15 ml, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 25,0 ml *iodum 0,1 N*, tutup, campur, biarkan selama 5 menit. Tambahkan hati-hati 1 ml asam klorida P, titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, menggunakan indikator *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *iodum 1,0 N*
setara dengan 5,203 mg NaHSO_3

Selenium <391> Tidak lebih dari 3 bpj.

Air <1031>Metode I Antara 9,0% dan 13,0%.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Menadion BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 2 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 ml ke dalam corong pisah, tambahkan 40 ml *kloroform P* dan 5 ml larutan *natrium karbonat monohidrat P* (1 dalam 10), kocok kuat-kuat selama 30 detik, biarkan memisah. Saring lapisan kloroform melalui kapas yang telah dibasahi dengan *kloroform P* ke dalam labu tentukur 200-ml. Bilas segera penyaring dengan 40 ml *kloroform P*. Campur bilasan ke dalam ekstrak yang terdapat dalam labu tentukur. Ekstraksi lapisan air dua kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, saring tiap ekstrak, cuci segera penyaring tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*. Campur semua filtrat dan cairan cucian ke dalam ekstrak yang terdapat dalam labu tentukur. Encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 2 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm terhadap blangko campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (1:50). Hitung jumlah dalam mg $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NaO}_5\text{S}_3\text{H}_2\text{O}$, menadion natrium bisulfit dengan rumus:

$$100 \left(\frac{330,28}{172,18} \right) \left(C \frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Menadion Bisulfit 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 cahaya.

DAUN MENTA

Menthae Piperitae Folium

Daun Menta adalah daun yang dikeringkan dari *Mentha piperita* Linné (Familia *Labiatae*). Kadar minyak atsiri tidak kurang dari 1,2% v/b.

Makroskopik Daun, utuh maupun tidak, tipis, mudah remuk, sering kali mengkerut, hijau hingga hijau kecoklatan dan beberapa varietas mempunyai urat daun ungu kecoklatan; helaian daun panjang 3 - 9 cm, lebar 1 - 3 cm, bulat telur atau bulat telur memanjang, ujung meruncing, tepi bergigi tajam, pangkal asimetris; pertulangan daun menyirip, menonjol dari permukaan bawah, urat daun lateral yang keluar dari ibu tulang daun membuat sudut lebih kurang 45°, permukaan bawah sedikit berbulu dan mempunyai rambut kelenjar yang di bawah kaca pembesar dengan pembesaran enam kali terlihat sebagai bintik mengkilap kekuningan; tangkai daun berlekuk, panjang 5 - 10 mm.

Mikroskopik Sel epidermis bawah dilihat dari permukaan berbentuk isodiametrik dengan dinding antiklinal berombak dan bernoktah, kutikula bergaris di atas urat daun, stomata diasitik, banyak terdapat di permukaan bawah, sedangkan di permukaan atas tidak ada atau jarang; rambut penutup, pendek, membulat, bersel satu atau dua, atau memanjang dan berangkai bersel 3-8, dengan kutikula bergaris; rambut kelenjar ada dua tipe. Tipe pertama pangkal bersel satu dengan sel kepala kecil, bulat, bersel satu, diameter 15-25 µm, tipe kedua pangkal bersel satu dengan sel kepala bulat telur melebar, diameter 55-70 µm, tersusun oleh 8 sel yang terlihat bersinar; sel epidermis atas mempunyai dinding antiklinal berombak dan bernoktah. Di bagian lebih dalam terdapat satu lapis sel jaringan palisade dan 4-6 lapisan mesofil berupa jaringan bunga karang. Ibu tulang daun mempunyai berkas pengangkut kolateral dengan jari-jari empulur sempit dan kolenkim di bawah epidermis. Tidak ditemukan hablur kalsium oksalat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran *toluen P-etil asetat P* (95:5)

Larutan 1 Tambahkan 2 ml *diklorometan P* pada 200 mg serbuk daun, kocok beberapa menit, saring, uapkan filtrat sampai kering pada suhu 40° dan larutkan residu dalam 0,1 ml *toluen P*.

Larutan 2 Larutkan 50 mg (-)-mentol, 20 µl sineol, 10 ml timol dan 10 µl metil asetat dalam *toluen P* hingga diperoleh 10 ml larutan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan 1* dan 10 µl *Larutan 2* pada lempeng kromatografi silika gel *GF 254*. Biarkan kering di udara hingga bau cairan *Fase gerak* tidak berdeteksi lagi, kemudian amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Pada kromatogram *Larutan 1* tidak terdeteksi bercak dengan R_f sedikit lebih rendah dari bercak timol pada kromatogram *Larutan 2*, yang menunjukkan tidak adanya karvon dan

pulegon. Semprot lempeng dengan larutan *anisaldehida LP* panaskan pada suhu 100° - 105° selama 5 - 10 menit dan amati kromatogram, *Larutan 2* memperlihatkan bercak-bercak, mulai dari harga R_f terendah, bercak biru tua hingga ungu (mentol), bercak biru ungu hingga coklat (sineol), bercak merah muda (timol) dan bercak ungu kebiruan (metil asetat). Kromatogram *Larutan 1* memperlihatkan bercak intensif sesuai dengan mentol, bercak yang kurang jelas sesuai sineol; bercak ungu kebiruan sesuai dengan mentil asetat dan bercak dengan R_f sedikit lebih rendah terdapat bercak kehijauan sesuai dengan menton. Kromatogram *Larutan 1* tidak memperlihatkan bercak intensif warna hijau keabuan atau bercak abu-abu kebiruan lemah pada daerah R_f antara sineol dan timol dari kromatogram *Larutan 2*, yang menunjukkan tidak adanya karvon, pulegon dan isomenton. Kromatogram *Larutan 1* memperlihatkan bercak ungu kemerahan intensif di dekat batas rambat yang menunjukkan hidrokarbon dan sebuah bercak kuning kecoklatan pada daerah R_f sedikit lebih rendah yang menunjukkan mentofuran. Bercak lain dengan warna yang kurang intensif dapat juga terlihat.

Bahan organik asing Tidak lebih dari 5% yang berupa bagian batang dengan diameter tidak lebih dari 1 mm dan tidak lebih dari 2% bahan organik asing lain. Mengandung tidak lebih dari 10% daun yang memberi warna cokelat yang menunjukkan adanya *Puccinia menthae*. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>*, menggunakan 10 g contoh.

Abu tidak larut dalam asam Tidak lebih dari 1,5%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>*, menggunakan 1 g serbuk.

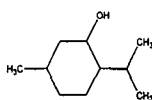
Air <1031>Metode II Tidak lebih dari 11%; lakukan penetapan menggunakan 20 g.

Penetapan kadar Lakukan penetapan *Kadar Minyak Atsiri* dengan *Alat 1* seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia <671>*, menggunakan 20 g bahan, 200 ml air sebagai cairan destilasi labu bulat 500 ml; destilasi pada kecepatan rata-rata 2-4 ml per menit selama 2 jam.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

MENTOL

Menthol



Sikloheksanol, 5-Metil-2-(1-metiletil) [1490-04-6]

$C_{10}H_{20}O$ BM 156,27
Mentol adalah alkohol yang diperoleh dari bermacam-macam minyak permen atau yang dibuat secara sintetik, berupa mentol-levorotari (*l*-mentol) atau mentol rasemik (*dl*-mentol).

Pemerian Hablur heksagonal atau serbuk hablur; tidak berwarna; biasanya berbentuk jarum, atau massa yang melebur; bau enak seperti minyak permen.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam heksan; mudah larut dalam asam asetat glasial, dalam minyak mineral, dalam minyak lemak dan dalam minyak atsiri.

Baku pembanding *Mentol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk *l*-mentol. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi Bila digerus dengan kamfer, atau kloral hidrat atau fenol sama berat, campuran akan mencair.

Jarak lebur *l*-mentol <1021> Antara 41° dan 44°.

Jarak beku *dl*-mentol <1101> Lakukan penetapan sebaiknya dalam ruangan dengan suhu di bawah 30° dan kelembaban relatif di bawah 50%. Masukkan lebih kurang 10 g mentol rasemik, yang sebelumnya telah dikeringkan dalam desikator di atas silika gel selama 24 jam, ke dalam tabung reaksi kering dengan diameter dalam 18 - 20 mm, dan lelehkan isinya pada suhu lebih kurang 40°. Masukkan tabung reaksi dalam air dengan suhu antara 23° - 25°, dan aduk isi tabung terus menerus dengan termometer, atur ujung termometer tetap terendam dalam cairan. Mentol rasemik membeku pada suhu antara 27° - 28°. Setelah suhu beku stabil, tambahkan beberapa mg mentol rasemik yang telah dikeringkan ke dalam massa yang membeku, dan lanjutkan pengadukan: setelah beberapa menit suhu naik dengan cepat menjadi 30,5° - 32,0°.

Rotasi jenis <1081> Antara -51° dan -45° untuk *l*-mentol; antara -2° dan +2° untuk *dl*-mentol; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* yang mengandung 100 mg per ml.

Residu tidak mudah menguap Tidak lebih dari 0,05%. Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, uapkan dalam cawan porselen terbuka yang telah ditara, di atas tangas uap, dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam.

Senyawa mudah teroksidasi dalam *dl*-mentol Masukkan 500 mg zat ke dalam tabung reaksi yang bersih dan kering, tambahkan 10 ml larutan kalium permanganat, yang dibuat dengan mengencerkan 3 ml *kalium permanganat 0,1 N* dengan air hingga 100 ml dan tempatkan tabung reaksi dalam gelas piala yang berisi air

dengan suhu antara 45° - 50°. Angkat tabung dari tangas air pada selang waktu 30 detik, campur cepat dengan pengocokan: warna ungu kalium permanganat masih tampak setelah 5 menit.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan dekanol dan mentol dalam eter P hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, larutkan dalam 50 ml eter P dan campur. Encerkan 25 ml larutan dengan eter P hingga 100 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 10% fase diam G16 pada partikel penyangga *SIAB*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing lebih kurang pada 260°, 240° dan 170°. Gunakan helium P kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 50 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif mentol terhadap dekanol lebih kurang 0,7; resolusi, R, antara kedua puncak tersebut tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif dari perbandingan respons puncak antara mentol dan dekanol tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan 2 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak mentol tidak kurang dari 97% dari jumlah semua puncak respons, kecuali respons puncak eter.

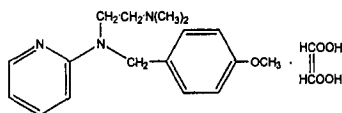
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus tertera mentol rasemik atau mentol-levorotatori.

MEPIRAMIN MALEAT

Pirilamin Maleat

Mepiramin Maleat



2-[[2-(Dimetilamino)etil](p-metoksibenzil)-amino]-piridin maleat (1:1)[59-33-6]

C₁₇H₂₃N₃O₄.C₄H₄O₄

BM 401,46

Mepiramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₁₇H₂₃N₃O₄.C₄H₄O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida selama 5 jam.

Pemerian Serbuk hablur; putih; biasanya berbau lemah. Larutan bersifat asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Mepiramin Maleat BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mepiramin Maleat BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam asam sulfat 0,5 N, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mepiramin Maleat BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 236 nm dan 312 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Suhu lebur <1021> *Metode 1* Antara 99° dan 103°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida P selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0%.

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran etilasetat P-dietilamina P-n-heksan P-metanol P (93:7:1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mepiramin Maleat BPF1*, larutkan dalam campuran metanol P-amonium hidrosida P (200:1) hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Encerkan dengan pelarut sama hingga diperoleh *Larutan baku A, B dan C* dengan komposisi sebagai berikut:

| Larutan baku | Pengenceran | Kadar baku pembanding mg per ml | Persentase (%), untuk pembanding dengan Larutan uji |
|--------------|--------------|---------------------------------|---|
| A | (1 dalam 4) | 0,1 | 0,5 |
| B | (3 dalam 20) | 0,06 | 0,3 |
| C | (1 dalam 20) | 0,02 | 0,1 |

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran metanol P-amonium hidrosida P (200:1) hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing terpisah 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku A, B dan C* pada lempeng kromatografi campuran silika gel [*Catatan Lempeng telah dicuci dengan fase gerak selama 2 jam dan dikeringkan.*] Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi hingga *Fase gerak* merambat tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng dan biarkan kering di udara, amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama pada kromatogram dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau intensif dari bercak utama *Larutan baku A* (0,5%) dan jumlah semua bercak lain kecuali bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode I Memenuhi syarat.

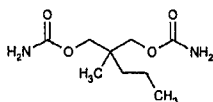
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 ml asam asetat glasial *P*. Tambahkan 1 tetes kristal violet *LP* dan titrasi dengan asam perklorat 0,1 *N LV* sampai warna hijau biru.

Tiap ml asam perklorat 0,1 *N*
setara dengan 20,07 mg $C_{17}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

MEPROBAMAT

Meprobamate



2-metil-2-propil-1,3-propandiol dikarbamat
[57-53-4]
 $C_{17}H_{23}N_3O_4$ BM 218,25

Meprobamate mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{17}H_{23}N_3O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih; bau khas; rasa pahit.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam aseton dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Meprobamate BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° 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*

(lebih kurang 1 mg dalam 200 mg), menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Meprobamate BPF1*. Jika terjadi perbedaan, larutkan masing-masing zat dan baku pembanding dalam aseton *P* hingga kadar lebih kurang 8 mg per ml. Encerkan 0,1 ml dengan 1 ml *n-heptan P* dan uapkan pelarut di bawah aliran gas nitrogen *P* pada suhu lebih kurang 30°. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu ruang selama 30 menit; ulangi pengujian terhadap residu.

B. Harga R_f bercak utama *Enceran larutan uji* sesuai dengan bercak yang diperoleh dari *Larutan baku* 1,0 mg per ml, seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi*.

Jarak lebur <1021> Antara 103° dan 107°, jarak antara suhu awal dan suhu akhir melebur tidak lebih dari 2°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran heksan *P*-aseton *P*-piridin *P* (7:3:1).

Penampak bercak Larutkan 1 g vanilin *P* dalam campuran asam sulfat *P*-etanol *P* (160:40) yang telah didinginkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meprobamate BPF1*, larutkan dan encerkan dengan etanol *P*, hingga satu seri enceran dengan kadar lebih kurang 1,0 mg; 0,8 mg; 0,6 mg; 0,4 mg; dan 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam etanol *P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per ml.

Enceran larutan uji Encerkan sejumlah *Larutan uji*, dengan etanol *P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan uji*, *Enceran larutan uji* dan satu seri enceran *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel *P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan kering di udara selama 15 menit. Panaskan lempeng pada suhu 100° selama 15 menit, dinginkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 15 - 20 menit, dinginkan dan diamkan lempeng pada suhu ruang sampai terbentuk bercak biru-ungu. [*Catatan Warna terjadi setelah lebih kurang 30-60 menit.*] Amati lempeng dan bandingkan intensitas setiap bercak lain dari kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*. Tidak ada bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku* 1,0 mg per ml (cemaran 1,0%) dan jumlah intensitas semua cemaran tidak lebih dari 2,0%.

Metil karbamat Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan air yang telah disaring dan diawaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah metil karbamat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat yang telah diserbukkan, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 5,0 ml air, aduk hingga serbuk basah dan terbentuk bubuk. Saring melalui wol kaca; gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 25 - 30 cm x 3,9 - 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

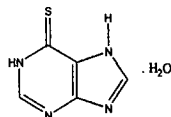
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak metil karbamat. Respons puncak *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 40 ml *asam klorida P* dan beberapa batu didih, refluks selama 90 menit. Lepaskan kondensor, dan lanjutkan pendidihan hingga volume 5 - 10 ml. Dinginkan labu hingga suhu ruang, tambahkan 50 ml air dan 1 tetes *merah metil LP*, sambil didinginkan netralkan hati-hati dengan *natrium hidroksida 10 N* sampai terjadi perubahan warna indikator. Jika perlu tambahkan *asam klorida 1 N* untuk mengembalikan warna merah muda, dan secara hati-hati netralkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Tambahkan campuran 15 ml *formaldehida LP* dan 15 ml air yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap *fenolfalein LP* dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* sampai warna kuning. Tambahkan 0,2 ml *fenolfalein LP* dan lanjutkan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* sampai warna merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 0,1 N yang digunakan setelah penambahan formaldehida LP setara dengan 10,91 mg C₉H₁₈N₂O₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MERKAPTOPURIN Mercaptopurine



Purin-6-tiol monohidrat [6112-76-1]

C₅H₄N₄S.H₂O

Anhidrat [50-44-2]

BM 170,19

BM 152,17

Merkaptopurin mengandung tidak kurang dari 97,0 % dan tidak lebih dari 102,0% C₅H₄N₄S, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; warna kuning; tidak berbau atau praktis tidak berbau. Melebur pada suhu tidak lebih dari 308°, disertai peruraian.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam aseton dan dalam eter; larut dalam etanol panas dan dalam larutan alkali encer; sukar larut dalam *asam sulfat 2 N*.

Baku pembanding *Merkaptopurin BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (5µg/ml) dalam larutan *asam klorida 0,1 N*. Daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang 325 nm berbeda tidak lebih dari 3%. Perbandingan serapan pada 255 nm dan 325 nm tidak lebih dari 0,06.

B. Pada larutan 600 mg zat dalam 6 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 33) tambahkan perlahan-lahan sambil digoyang 0,5 ml *metil iodida P*. Biarkan campuran selama 2 jam pada suhu ruang, dinginkan dalam tangas es, atur pH hingga lebih kurang 5 dengan penambahan *asam asetat P*. Kumpulkan hablur yang terbentuk, lakukan pengabluran kembali dari air panas; metil merkaptopurin trihidrat yang diperoleh dikeringkan pada suhu 120° selama 30 menit, melebur pada suhu antara 218° dan 222° disertai penguraian.

Air <921> *Metode I* Tidak lebih dari 12,0%.

Fosfor Tidak lebih 0,010%; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan 200 mg zat dengan 2 ml *asam sulfat 15 N* dalam tabung reaksi besar, secara berkala tambahkan *asam nitrat P* tetes demi tetes secara hati-hati. Lanjutkan pemanasan hingga semua cairan praktis menguap dan residu tidak berwarna. Pindahkan residu ke dalam labu tentukur 25-ml dengan bantuan sedikit air, tambahkan 1 ml *asam sulfat 15 N*, 0,5 ml *asam nitrat P*, 0,75 *amonium molibdat LP* dan 1 mL *asam aminonafolsulfonat LP*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda. Biarkan campuran selama 5 menit, ukur serapan larutan pada panjang gelombang 750 nm. Lakukan penetapan blangko. Serapan larutan ini tidak lebih besar dari serapan 2 ml *Larutan baku fosfat* yang diperlakukan sama mulai dari "tambahkan 1 ml *asam sulfat 15 N*". *Larutan baku fosfat* mengandung 43,96 µg *kalium fosfat monobasa P* kering per ml, setara dengan 10 µg P (0,010%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 80 ml *dimetilformamida P*, tambahkan 5 tetes larutan *biru timol P* dalam *dimetilformamida P* (1 dalam 100), titrasi dengan *natrium metoksida 0,1 N LV*, menggunakan pengaduk magnetik. Hati-hati terhadap penyerapan karbondioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium metoksida 0,1 N setara dengan 15,22 mg C₅H₄N₄S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET MERKAPTOPURIN Mercaptopurine Tablet

Tablet Merkaptopurin mengandung Merkaptopurin, C₅H₄N₄S.H₂O, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket

Baku pembandingan Merkaptopurin BPHI; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 325 nm±2 nm dan perbandingan serapan pada panjang gelombang 255 nm dan 325 nm tidak lebih dari 0,09.

B. Sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 600 mg merkaptopurin. Gerus tiga kali, tiap kali dengan 25 ml *etanol P* panas. Saring ekstrak *etanol P* panas, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga kering. Pada residu tambahkan 5 ml larutan *natrium hidoksida P* (1 dalam 33) goyang kuat dan saring, tambahkan hati-hati 0,5 ml *metil iodida P* sambil dikocok. Biarkan campuran selama 2 jam pada suhu ruang, dinginkan dalam tangas es, atur pH hingga lebih kurang 5 dengan penambahan *asam asetat P*. Kumpulkan hablur yang terbentuk, lakukan penghabluran kembali dari air panas; metil merkaptopurin trihidrat yang diperoleh dikeringkan pada suhu 120° selama 30 menit, melebur pada suhu antara 218° dan 222° disertai peruraian.

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi : 900 ml *asam klorida 0,1 N*

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 60 menit

Lakukan penetapan jumlah C₅H₄N₄S.H₂O yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fasa gerak Larutan *asam asetat 0,1%* dalam air.

Larutan baku Larutan *Merkaptopurin BPHI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Aliquot diencerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar setara dengan *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair dilengkapi detektor 230 nm dan kolom 15 cm x 3,9 mm yang berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 2,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi tidak kurang dari 4 menit; 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 C₅H₄N₄S.H₂O yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₅H₄N₄S dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket tertera memenuhi *Uji 2 Disolusi FI*.

Media disolusi, Alat, Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji 1*.

Waktu 120 menit.

Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) C₅H₄N₄S.H₂O, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Larutkan *Merkaptopurin BPHI* dalam campuran 10 ml air dan 1 ml *Natrium hidoksida 0,1 N* dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan lagi dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg merkaptopurin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 20 ml air dan 1,5 ml *natrium hidoksida 1 N*, aduk tidak lebih dari 5 menit. Encerkan dengan air sampai tanda dan saring, buang 20 ml filtrat pertama. Encerkan secara kuantitatif dengan *asam klorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1 cm dengan panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 325 nm menggunakan *asam klorida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung persentase merkaptopurin, C₅H₄N₄S.H₂O, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{170,19}{152,18} \right) \left(\frac{C_U}{C_S} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

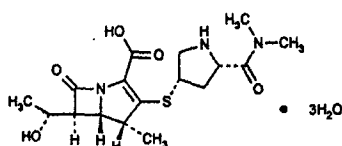
170,19 dan 152,18 berturut-turut adalah bobot molekul merkaptopurin monohidrat dan merkaptopurin; C_S adalah kadar *Merkaptopurin BPHI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar merkaptopurin dalam µg per ml *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika digunakan lebih dari satu uji disolusi, pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan, kecuali jika tidak dilakukan *Uji 1*.

MEROPENEM

Meropenem



Asam(4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-(Dimetilkarbamoyl)-3-pirolidinil]tio]-6-[(1R)-1-hidroksietil]-4-metil-7-okso-1-azabisiklo[3.2.0]hept-2-ene-karboksilat trihidrat
[119478-56-7]

$C_{17}H_{25}N_3O_5 \cdot 3H_2O$ BM 437,52
Anhidrat [96036-03-2] BM 383,47

Meropenem mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{17}H_{25}N_3O_5$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Meropenem BPF1*; Tidak boleh dikeringkan, untuk penggunaan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPF1*; [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.

Pemerian Hablur tidak berwarna sampai putih.

Kelarutan Larut dalam dimetilformamida dan dalam larutan kalium fosfat dibasa 5%; agak larut dalam air dan dalam larutan kalium fosfat monobasa 5%; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam eter.

Identifikasi

A. Spektrum serapan infra merah zat yang didispersikan dalam kalium bromida *P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Meropenem BPF1*.

B. Spektrum serapan larutan 30 µg per ml dalam air menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Meropenem BPF1*.

Rotasi jenis <1081> Antara -17° dan -21°; lakukan penetapan pada 20° menggunakan larutan 5 mg per ml.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 100.

Air <1031> *Metoda I* Antara 11,4% dan 13,4%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pemijaran pada suhu 500±50°, gunakan desikator berisi silika gel.

Logam berat Tidak lebih dari 10 bpj.

Pereaksi natrium sulfida Larutkan 5 g *natrium sulfida P* dalam campuran 10 ml air dan 30 ml *gliserin P*. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam botol terlindung cahaya, dapat digunakan selama 3 bulan.

Larutan uji Pindahkan 1,0 g zat ke dalam cawan porselen, tutup, lakukan pengarang dengan perlahan. Setelah didinginkan, tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*, panaskan dengan hati-hati hingga terbentuk asap putih dan panaskan pada suhu 500° - 600°. Dinginkan, tambahkan 2 ml *asam klorida P* dan uapkan di atas tangas air hingga kering. Tetesi residu dengan 3 tetes *asam klorida P*, tambahkan 10 ml air panas dan hangatkan selama 2 menit. Tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP*, tambahkan *amoniam LP* tetes demi tetes, sampai larutan berwarna merah muda dan tambahkan 2 ml *asam asetat 1 N*. Jika perlu saring, untuk mendapatkan larutan yang jernih, cuci penyaring dengan 10 ml air. Pindahkan filtrat dan bilasan ke dalam tabung pembanding warna 50 ml dan tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku Uapkan campuran 2 ml *asam nitrat P*, 5 tetes *asam sulfat P* dan 2 ml *asam klorida P* di atas tangas air, kemudian uapkan hingga kering di atas tangas pasir dan tetesi residu dengan 3 tetes *asam klorida P*. Lakukan seperti pada *Larutan uji*, dimulai dari "tambahkan 10 ml air panas", kecuali tambahkan air hingga volume 49 ml. Tambahkan 1,0 ml *Larutan baku Pb* seperti tertera pada *Logam berat* <371>.

Prosedur Ke dalam tabung yang mengandung *Larutan uji* dan *Larutan baku*, tambahkan 1 tetes *Pereaksi natrium sulfida*, aduk dan biarkan selama 5 menit. Warna di dalam tabung yang mengandung *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna dalam tabung yang mengandung *Larutan baku*.

Aseton Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *etilasetat P* dalam *dimetilformamida P* hingga kadar lebih kurang 0,05 µl per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg aseton, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda, kocok. Pipet 1 ml larutan, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 0,2 ml *dimetilformamida P* dan tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 3 mm yang mengandung penyangga *S2*. Pertahankan suhu

kolom pada 150°, suhu injektor diatur pada lebih kurang 170°. Gas pembawa adalah nitrogen, dengan laju alir yang diatur hingga waktu retensi aseton lebih kurang 3 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak aseton dan puncak baku internal. Hitung persentase aseton dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{W_A}{5W_U}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W_A adalah bobot dalam mg aseton dalam *Larutan baku*; W_U adalah jumlah dalam mg meropenem dalam *Larutan uji*; R_U dan R_S adalah perbandingan respons puncak aseton terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Dua cemaran utama masing-masing tidak lebih dari 0,3%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,3% dihitung terhadap zat anhidrat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Asam fosfat encer Encerkan 10 ml *asam fosfat P* dengan air hingga volume larutan 100 ml.

Pelarut Pipet 1 ml *trietilamin P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 900 ml air. Atur pH hingga 5,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat encer*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Pipet 1 ml *trietilamin P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 900 ml air. Atur pH 5,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat encer*, encerkan dengan air sampai tanda. Campur larutan ini dengan 70 ml *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meropenem BPF1*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml. [Catatan Segera setelah pembuatan, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 24 jam.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat dan larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml. Gunakan segera.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 40°, laju alir lebih kurang 1,6 ml per menit, atur hingga waktu retensi meropenem antara 5 dan 7 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak cemaran utama lebih kurang 0,45 dan 1,9 relatif terhadap waktu retensi meropenem; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis;

faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, selama lebih kurang tiga kali waktu retensi meropenem dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dengan rumus:

$$P\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

P adalah persentase meropenem yang tertera pada etiket dalam *Meropenem BPF1* dihitung terhadap zat anhidrat; C_S adalah kadar *Meropenem BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar meropenem dalam mg per ml *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respons puncak meropenem dari *Larutan baku*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera *Meropenem steril*, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas <71>* dan *Endotoksin bakteri <201>* seperti tertera pada *Meropenem untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera meropenem harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri <201>* seperti tertera pada *Meropenem untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Asam fosfat encer, Pelarut Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian Kromatografi*.

Fase gerak Buat campuran *Pelarut-metanol P (5:1)*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Meropenem BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *Pelarut*, goyang hingga larut. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. [Catatan Segera setelah pembuatan, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 24 jam]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml dan tambahkan *Pelarut*, goyang hingga larut. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Gunakan segera.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit, atur hingga waktu retensi meropenem lebih kurang 6 - 8 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; 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 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg meropenem, C₁₇H₂₅N₃O₅S, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$P \left(\frac{W_s}{W_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

P adalah persentase meropenem yang tertera pada etiket dalam *Meropenem BPFi* dihitung terhadap zat anhidrat; *W_s* adalah bobot dalam mg *Meropenem BPFi* dalam *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; *W_u* adalah bobot dalam mg zat dalam *Larutan uji*; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak meropenem dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat. Simpan serbuk kering pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

MEROPENEM UNTUK INJEKSI Meropenem For Injection

Meropenem untuk Injeksi adalah campuran kering steril Meropenem dan Natrium Karbonat, mengandung Meropenem, C₁₇H₂₅N₃O₅S, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Meropenem BPFi*; tidak boleh dikeringkan, untuk penggunaan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFi*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan 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*.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,125 unit Endotoksin FI per mg meropenem.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika diuji seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 7,3 dan 8,3; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 20.

Susut pengeringan <1121> Antara 9,0% dan 12,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 6 jam.

Bahan pertikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Kemurnian kromatografi Cemarannya dengan waktu retensi lebih kurang 0,45 relatif terhadap meropenem tidak lebih dari 0,8%; cemarannya dengan waktu retensi 1,9 relatif terhadap meropenem tidak lebih dari 0,6%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam fosfat encer, Pelarut, Fase gerak, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Meropenem*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meropenem BPFi*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,029 mg per ml. [Catatan Segera setelah pembuatan, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 24 jam.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan 50 mg meropenem berdasarkan yang tertera pada etiket, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut*, sampai tanda. Gunakan segera.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kemurnian kromatografi* dalam *Meropenem*. Hitung persentase masing-masing cemarannya dalam meropenem untuk injeksi dengan rumus:

$$10C \left(\frac{P}{m} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah jumlah dalam mg *Meropenem BPFi* dalam *Larutan baku*; *P* adalah persentase meropenem yang tertera pada etiket dalam *Meropenem BPFi* dihitung terhadap zat anhidrat; *m* adalah jumlah dalam mg meropenem untuk membuat *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemarannya dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak meropenem dari *Larutan baku*.

Natrium Antara 80% dan 120% dari jumlah natrium yang tertera pada etiket.

Larutan kalium klorida Timbang saksama 38,1 g kalium klorida *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku natrium Timbang saksama 25,42 mg natrium klorida *P*, yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 25,42 µg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu

tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, setara dengan lebih kurang 25 mg meropenem, ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan blangko Pipet 5 ml *Larutan kalium klorida*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku natrium*, *Larutan uji* dan *Larutan blangko* secara berurutan pada garis emisi 589,6 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>* dilengkapi dengan lampu "hollow" katoda natrium dan "single slot burner", menggunakan nyala asetilen-udara. Hitung jumlah dalam mg natrium, Na, dalam meropenem untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{22,99}{58,44} \right) C \left(\frac{2000 V}{vM} \right) \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

22,99 dan 58,44 adalah bobot atom natrium dan bobot molekul natrium klorida; *C* adalah kadar natrium klorida dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml dari *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2*; *v* adalah volume dalam ml dari *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2* yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *M* adalah jumlah total dalam mg meropenem dari *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2* berdasarkan hasil *Penetapan kadar*; *A_U* dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku natrium*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Encerkan 15 ml larutan tetrabutylamonium hidroksida *P* 25% dengan air hingga 750 ml. Atur pH hingga 7,5±0,1 dengan penambahan larutan asam fosfat *P* encer (1 dalam 10). Tambahkan 150 ml asetonitril *P* dan 100 ml metanol *P*, campur dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meropenem BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. [Catatan *Segera setelah pembuatan*, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 24 jam.]

Larutan uji persediaan 1 (untuk sediaan dosis tunggal) Konstitusikan meropenem untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah volume air, yang diukur saksama sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Ambil seluruh larutan sedapat mungkin menggunakan

jarum suntik hipodermik yang sesuai, ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 1 Encerkan sejumlah volume *Larutan uji persediaan 1* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Biarkan *Larutan uji 1* selama 2 jam pada suhu 25° ± 1° sebelum digunakan.

Larutan uji persediaan 2 (Jika pada etiket tercantum meropenem diberikan dalam volume tertentu larutan terkonstitusi) Konstitusikan meropenem untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan terkonstitusi, setara dengan lebih kurang 100 mg meropenem, ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 5 ml *Larutan uji persediaan 2*, ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Biarkan *Larutan uji 2* selama 2 jam pada suhu 25°±1° sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 300 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit, atur hingga waktu retensi meropenem lebih kurang 6 - 8 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; 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*, *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg meropenem, C₁₇H₂₅N₃O₅S, dari wadah atau larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$100 CP \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

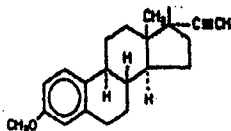
C adalah kadar *Meropenem BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*, dihitung terhadap zat anhidrat; *P* adalah persentase meropenem dalam *Meropenem BPFi* dihitung terhadap zat anhidrat; *L* adalah jumlah dalam mg meropenem yang terdapat dalam wadah atau dalam larutan konstitusi yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar meropenem dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket atau dalam bagian larutan terkonstitusi yang digunakan; *r_U* adalah respons puncak meropenem dari *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dan *r_S* adalah respons puncak meropenem dari *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam wadah padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*. Pada etiket harus tertera jumlah natrium (Na) dalam mg, pada dosis pemberian meropenem.

MESTRANOL

Mestranol



3-Metoksi-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-17-ol

[72-33-3]

C₂₁H₂₆O₂

BM 310,43

Mestranol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₁H₂₆O₂, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform, larut dalam dioksan; agak larut dalam etanol mutlak; sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Mestranol BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mestranol BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 10.000) dalam metanol P, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mestranol BPFi*.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran kloroform P-etanol mutlak P (29:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Mestranol BPFi*, larutkan dalam kloroform P hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam kloroform P hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara, semprot lempeng dengan *Asam sulfat-metanol* seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 5 menit dan amati di

bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga *R_F* bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Jarak lebur <1021> Antara 146° dan 154°, jarak antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 4°.

Rotasi jenis <1081> Antara +2° dan +8°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 200 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Penetapan kadar

Asam sulfat-metanol Pipet 30 ml *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-ml, letakkan dalam tangas es. Tambahkan perlahan-lahan dan hati-hati lebih kurang 65 ml *asam sulfat P* sambil terus diaduk. Pertahankan agar suhu tetap di bawah 15°. Biarkan larutan hingga suhu kamar, encerkan dengan *asam sulfat P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mestranol BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 5 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *kloroform P* sampai tanda.

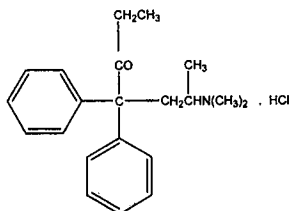
Prosedur Pipet masing-masing 4 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml bersumbat kaca. Uapkan larutan di bawah aliran udara lambat, tanpa pemanasan sampai kering. Larutkan residu dalam 0,3 ml *metanol P*. Masukkan labu dalam tangas air, pertahankan suhu pada 25°, pipet 10 ml *Asam sulfat-metanol*, masukkan ke dalam labu, goyang-goyangkan, tutup labu. Tepat 6 menit setelah penambahan *Asam sulfat-metanol*, ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 545 nm, terhadap *Asam sulfat-metanol* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg mestranol, C₂₁H₂₆O₂, dengan rumus:

$$4C \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Mestranol BPFi* dalam μ g per ml *Larutan baku*; *A_u* dan *A_s* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

METADON HIDROKLORIDA Methadone Hydrochloride



6-(Dimetilamino)-4,4-difenil-3-heptanon hidroklorida
[1095-90-5]
C₂₁H₂₇NO.HCl BM 345,91

Metadon Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% C₂₁H₂₇NO.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; tidak berwarna atau putih; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter dan dalam gliserin.

Baku pembanding *Metadon Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metadon Hidroklorida BPFI*.

B. Filtrat menunjukkan reaksi *Klorida* cara A seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <791> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 100.

Susut pengeringan <731> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam, menggunakan lebih kurang 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481> Jumlah intensitas semua bercak sekunder tidak lebih dari 1,0%

Larutan uji, Larutan baku Gunakan pelarut etanol P.

Fase gerak Campuran metanol P-amonium hidroksida P (100:1,5)

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 3.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 10 ml asam asetat glasial P dan 10 ml raksa(II) asetat LP, jika perlu hangatkan hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 10 ml dioksan P dan kristal violet LP, titrasi

secara cepat dengan asam perklorat 0,1 N LV. Lakukan penetapan blangko

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 34,59 mg C₂₁H₂₇NO.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

LARUTAN ORAL METADON HIDROKLORIDA Methadone Hydrochloride Oral Solution

Larutan Oral Metadon Hidroklorida mengandung Metadon Hidroklorida, C₂₁H₂₇NO.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metadon Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 5 mg metadon hidroklorida, dengan 5 ml natrium karbonat LP dan ekstraksi dengan 5 ml kloroform P; ekstrak memenuhi uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>, menggunakan fase gerak campuran etanol P-asam asetat glasial P-air (5:3:2) dan penampak bercak *iodoplatinat LP*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 1,0 dan 4,0.

Etanol <1041> *Metode II* (jika pada etiket dinyatakan mengandung etanol) Antara 90,0% dan 115,0% C₂H₅OH dari jumlah yang tertera pada etiket; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas-cair* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, menggunakan aseton sebagai baku internal.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-kalium fosfat monobasa 0,033 M LP (40:60), atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam fosfat P, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan pirilamin maleat dalam air dengan kadar lebih kurang 250 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metadon Hidroklorida BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 20 mg metadon hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml. Ekstraksi larutan dua kali, tiap kali dengan 50 ml eter P, kumpulkan fase eter ke dalam corong pisah kedua. Masukkan fase air ke dalam labu tentukur 25-ml. Ekstraksi fase eter dengan 2 ml air dan buang fase eter. Masukkan ekstrak air ke dalam labu tentukur 25-ml yang telah berisi fase air, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 5 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L11, laju alir lebih kurang 1,3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi baku internal dan metadon hidroklorida berturut-turut lebih kurang 5,5 menit dan 9 menit; 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 metadon hidroklorida, C₂₁H₂₇NO.HCl, dalam tiap ml larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$25 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Metadon Hidroklorida BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml larutan oral yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metadon hidroklorida terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

TABLET METADON HIDROKLORIDA **Methadone Hydrochloride Tablet**

Tablet Metadon Hidroklorida mengandung Metadon Hidroklorida, C₂₁H₂₇NO.HCl, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metadon Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Pada sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg metadon hidroklorida, tambahkan sejumlah air, kocok dengan 5 ml *natrium karbonat LP* dan ekstraksi dengan 5 ml *kloroform P*. Ekstrak yang diperoleh menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>* dengan fase gerak campuran *etanol P-asam asetat glasial P-air (5:3:2)* dan penampak bercak *iodoplatina LP*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 ml air

Alat tipe I: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Saring sejumlah alikuot dan pipet sejumlah volume filtrat setara dengan lebih kurang 400 µg metadon hidroklorida ke dalam corong pisah. Tambahkan 1 ml *asam asetat glasial P* dan 20 ml larutan ungu *bromokresol P* yang dibuat dengan melarutkan 200 mg ungu *bromokresol P* dalam 1000 ml larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 50), campur dan ekstraksi dengan 20,0 ml *kloroform P*. Lakukan penetapan jumlah C₂₁H₂₇NO.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot dan serapan ekstrak kloroform larutan baku *Metadon Hidroklorida BPFi* dalam air yang diperlakukan sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 405 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₂₁H₂₇NO.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *kalium fosfat monobasa 0,03 M* dan *asetonitril P (60:40)*, saring dan awaudarkan. Atur pH hingga 3,2 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metadon Hidroklorida BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg metadon hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 10 ml *Fase gerak* dan sonikasi sebentar. Kocok secara mekanik selama 15 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi L11, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih

dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg metadon hidroklorida, C₂₁H₂₇NO.HCl, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

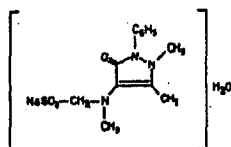
C adalah kadar *Metadon Hidroklorida BPHI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METAMPIRON

Antalgin

Methampyrone



Natrium 2,3-dimetil-1-fenil-5-pirazolon-4-metilamino metanasulfonat

C₁₃H₁₆N₃NaO₄S.H₂O

BM 351,37

Metampiron mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₃H₁₆N₃NaO₄S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau putih kekuningan.

Identifikasi

A. Pada 3 ml larutan 10% tambahkan 1 ml - 2 ml *asam klorida P* dan 1 ml *besi(III) klorida P 5%*; terjadi warna biru yang jika dibiarkan berubah menjadi merah, kemudian tidak berwarna.

B. Panaskan 2 ml larutan 10% yang telah diasamkan dengan *asam klorida P 25%*; terjadi gas belerang dioksida.

Natrium bisulfid Larutkan 100 mg dalam 10 ml air; larutan jernih, tambahkan *biru bromotimol LP*; larutan berwarna hijau.

Arsen<321> Tidak lebih dari 2 bpj.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 5,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap menggunakan 250 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 5 ml air. Tambahkan 5 ml *asam klorida 0,02 N* dan segera titrasi dengan *iodium 0,1 N LV*, menggunakan *indikator kanji LP*, dengan sekali-sekali dikocok hingga terjadi warna biru mantap selama 2 menit.

Tiap ml *iodium 0,1 N*
setara dengan 16,67 C₁₃H₁₆N₃NaO₄S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET METAMPIRON

Tablet Antalgin

Methampyrone Tablet

Tablet Metampiron mengandung Metampiron, C₁₃H₁₆N₃NaO₄S.H₂O, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tidak tertera pada etiket.

Identifikasi Kocok 600 mg serbuk tablet dengan 10 ml air, saring. Filtrat memenuhi *Identifikasi* pada *Metampiron*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Tablet*.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 400 mg metampiron, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 4 ml air, kocok. Saring melalui penyaring kaca masir ke dalam labu 50 ml. Cuci labu dan penyaring dua kali, tiap kali dengan 2 ml air. Titrasi kumpulkan filtrat dan cairan cucian dengan *iodum 0,1 N LV*.

Tiap ml *iodum 0,1 N*
setara dengan 17,57 mg C₁₃H₁₆N₃NaO₄S.H₂O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METAPROTERENOL SULFAT

Metaproterenol Sulfate

3,5-Dihidroksi-α-[(isopropilamino)metil] benzil alkohol sulfat (2:1) [5874-97-5]

(C₁₁H₁₇NO₃)₂.H₂SO₄

BM 520,59

Metaproterenol Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% (C₁₁H₁₇NO₃)₂.H₂SO₄, dihitung terhadap zat anhidrat, bebas isopropanol dan bebas metanol.

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding Metaproterenol Sulfat BPF1; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada Metaproterenol Sulfat BPF1.

B. Pada larutan 10 ml per ml tambahkan 1 tetes besi(III) klorida LP; terjadi warna ungu.

C. Menunjukkan reaksi Sulfat cara A,B dan C seperti yang tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

D. Kromatogram Larutan uji menunjukkan puncak utama metaproterenol dan waktu retensi yang sesuai dengan kromatogram Larutan baku seperti yang tertera pada Penetapan kadar.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per ml.

Air <1031>Metode I Tidak lebih dari 2,0%.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat<371>Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

Besi <331> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g dalam 45 ml air dan tambahkan 2 ml asam klorida P.

Metaproteronon sulfat Tidak lebih dari 0,1%; lakukan Spektrofotometri seperti yang tertera pada Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>: daya serap larutan 9,0 mg per ml dalam asam klorida 0,01 N pada panjang gelombang 328 nm, tidak lebih dari 0,0079.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode I Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan Larutan uji dengan kadar 20 mg per ml dan Larutan baku dengan kadar dua kali Larutan uji.

Isopropanol dan metanol Tidak lebih dari 0,3% isopropanol dan tidak lebih dari 0,1% metanol. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti yang tertera pada Kromatografi<931>.

Larutan baku isopropanol Timbang saksama lebih kurang 300 mg isopropanol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi lebih kurang 10 ml air dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 85 ml piridin P, campur dan biarkan selama 1 jam. Encerkan dengan piridin P sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan piridin P sampai tanda, larutan mengandung lebih kurang 30 µg per ml.

Larutan baku metanol Buat seperti yang tertera pada Larutan baku isopropanol menggunakan lebih kurang 100 mg metanol P yang ditimbang saksama, larutan mengandung lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 2 ml air dan encerkan dengan piridin P sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Kromatografi<931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 2 mm berisi bahan pengisi 0,1% fase diam G25 pada partikel penyangga S7, dengan ukuran 80 - 100 mesh. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada lebih kurang 150° dan 250°. Suhu kolom diatur pada suhu 40° selama 2 menit, naikan lebih kurang 15° per menit hingga 200° dan pertahankan suhu pada 200° selama 10 menit. Gunakan helium P sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 15 ml per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) Larutan uji, Larutan baku isopropanol dan Larutan baku metanol ke dalam kromatograf. Ukur respons puncak isopropanol dan metanol. Hitung jumlah dalam mg isopropanol dan metanol dalam metaproterenol sulfat yang digunakan dengan rumus:

$$0,1C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar isopropanol dalam µg per ml Larutan baku isopropanol atau kadar metanol dalam µg per ml Larutan baku metanol; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak analit Larutan uji dan Larutan baku isopropanol atau Larutan baku metanol.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi<931>.

Fase gerak Larutkan 11,9 g natrium fosfat dibasa anhidrat P dalam air hingga 1000 ml (Larutan A). Larutkan 9,1 g kalium fosfat monobasa P dalam air hingga 1000 ml (Larutan B). Buat campuran 735 ml Larutan A dan 140 ml Larutan B, tambahkan 125 ml metanol P, saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Metaproterenol Sulfat BPF1, larutkan dalam asam klorida 0,01 N hingga kadar 2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan asam klorida 0,01 N sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm, kolom pelindung 5 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 berukuran 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada Prosedur, efisiensi kolom ditentukan dari

puncak analit, tidak kurang dari 500 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

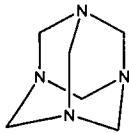
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, (C₁₁H₁₇NO₃)₂.H₂SO₄, dalam metaproterenol sulfat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Metaproterenol Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METENAMIN Methenamine



Heksanmetilentetramin [100-97-0]
C₆H₁₂N₄ BM 140, 19

Metenamin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₆H₁₂N₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam.

Pemerian Hablur mengkilap tidak berwarna atau serbuk hablur putih; praktis tidak berbau. Jika kontak dengan api segera memijar, terbakar dengan nyala tanpa asap. Menyublim pada suhu lebih kurang 260° tanpa peleburan. Larutan bereaksi basa terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Metenamin BPFI*; 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 *Metenamin BPFI*.

B. Panaskan larutan (1 dalam 10) dalam *asam sulfat 2 N*: terjadi bau formaldehida yang dapat menghitamkan kertas yang dibasahi dengan *perak amonium nitrat LP*. Pada larutan tambahkan *natrium hidroksida 1 N* berlebih: terjadi bau amoniak.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,20 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat Pada 10 ml larutan (1 dalam 50), asamkan dengan 5 tetes *asam klorida P*, tambahkan 5 tetes *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan dalam 1 menit.

Garam amonium Pada 10 ml larutan (1 dalam 20), tambahkan 1 ml *kalium raksa(II)-iodida alkalis LP (Pereaksi Nessler)*: warna campuran tidak lebih gelap dibandingkan dengan campuran 1 ml *pereaksi* dan 10 ml air.

Logam berat<371>*Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat yang dilarutkan dalam 10 ml air, tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml. Sebagai pengatur pH gunakan *asam asetat glasial P*.

Penetapan kadar

Larutan asam kromotropat Suspensikan 100 mg *asam kromotropat P* dalam 2 ml air, tambahkan hati-hati 3 ml *asam sulfat P*, biarkan dingin, tambahkan 25 ml *asam sulfat P*, campur. [Catatan Bila terjadi panas berlebih selama pencampuran dan terjadi warna ungu pada larutan, buang larutan ini dan buat larutan baru.]

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 1 g zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 40,0 ml *asam sulfat 1 N LV*, panaskan hati-hati hingga mendidih, tambahkan air sedikit demi sedikit jika perlu, sampai bebas dari formaldehida. Untuk menguji tidak adanya formadehida lakukan dengan menambahkan 1 tetes larutan pada cakram penyaring serat kaca yang sebelumnya telah diberi 3 atau 4 tetes *Larutan asam kromotropat* dan letakkan di atas kaca arloji: formaldehida membentuk warna ungu dengan *pereaksi* ini. Ulangi lagi pengujian sampai tidak terjadi warna ungu dibandingkan dengan blangko cakram penyaring. Dinginkan, tambahkan 20 ml air dan *merah metil LP*. Titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroklorida 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam sulfat 1 N*
setara dengan 35,05 mg C₆H₁₂N₄

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METENAMIN MANDELAT Methenamine Mandelate

Heksanmetilentetramin monomandelat [587-23-5]
C₆H₁₂N₄.C₈H₈O₃ BM 292,33

Metenamin Mandelat mengandung tidak kurang dari 95,5% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$, dan mengandung tidak kurang dari 50% dan tidak lebih dari 53,0% asam mandelat, $C_8H_8O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; rasa asam dan praktis tidak berbau. pH larutan lebih kurang 4. Melebur pada suhu lebih kurang 127° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Metenamin Mandelat BPFi*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan, 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 *Metenamin Mandelat BPFi*.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g dalam 10 ml air, tambahkan 500 mg *natrium karbonat anhidrat P* sedikit demi sedikit. Uapkan hingga kering, pijarkan residu dengan panas sedang. Tambahkan 20 ml *asam nitrat P*, aduk perlahan-lahan dan saring; kekeruhan yang terjadi pada filtrat tidak lebih keruh dari 0,15 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat Larutan 200 mg zat dalam 10 ml air, tambahkan 5 tetes *asam klorida 3 N*, dan 5 tetes *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan dalam waktu 1 menit.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,3 g zat dalam 10 ml air, tambahkan 2 ml *asam klorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 25 ml.

Asam mandelat Timbang saksama lebih kurang 90 mg zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml yang berisi 50 ml air. Bila telah larut sempurna, titrasi, dengan *serium(IV) amonium nitrat 0,05 N LV* sambil diaduk dengan pengaduk magnetik. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap ml serium(IV) amonium nitrat 0,05 N LV setara dengan 3,804 mg $C_8H_8O_3$

Penetapan kadar

Perak nitrat 0,05 N dalam etanol mutlak Larutkan dengan pengadukan lebih kurang 8,5 g *perak nitrat P* dalam 1000 ml *etanol mutlak P*. Timbang saksama lebih

kurang 100 mg *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 110° selama 2 jam, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, dan larutkan dalam 50 ml air. Titrasi dengan *Perak nitrat 0,05 N* dalam etanol mutlak secara potensiometrik menggunakan elektrode indikator batang perak dan elektrode sambungan ganda perak-perak klorida mengandung jembatan garam kalium nitrat. Hitung normalitas titran.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 15 ml *etanol mutlak P*, aduk sampai larut dan tambahkan 40 ml *kloroform P*. Titrasi dengan *Perak nitrat 0,05 N* dalam etanol mutlak, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode indikator batang perak dan elektrode acuan sambungan ganda perak-perak klorida mengandung jembatan garam kalium nitrat.

Tiap ml perak nitrat 0,05 N setara dengan 7,308 mg $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET METENAMIN MANDELAT Methenamine Mandelate Tablet

Tablet Metenamin Mandelat mengandung Metenamin Mandelat, $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metenamin Mandelat BPFi*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg metenamin mandelat dengan 5 ml *kloroform P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas $0,45 \mu m$. Uapkan pelarut, biarkan kering di udara; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metenamin Mandelat BPFi*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$ dengan mengukur serapan alikuot yang disaring menggunakan penyaring dengan porositas $0,45 \mu m$, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Metenamin Mandelat BPFi* pada media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg metenamin mandelat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml. Lanjutkan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Metenamin Mandelat*, mulai dari "tambahkan 15 ml etanol mutlak P"

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METFORMIN HIDROKLORIDA

Metformin Hydrochloride

N,N-dimetilimidodikarbonimidik diamida [1115-70-4]
 $C_4H_{11}N_5.HCl$ BM 165,6

Metformin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_{11}N_5.HCl$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam metilen klorida, sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Metformin Hidroklorida BPF1*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari es. Hindarkan dari alkali.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metformin Hidroklorida BPF1*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <731>Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <281> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <231>*Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis Senyawa sejenis A metformin hidroklorida tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%.

Fase gerak Siapkan larutan dalam air, mengandung 17 g dari amonium fosfat basa (amonium dihidrogen fosfat) per L, tambahkan asam fosfat mono sampai didapat pH 3,0 dan homogenkan.

Larutan baku Siapkan larutan dari senyawa sejenis *Metformin BPF1* dalam air yang telah diketahui

konsentrasinya 0,2 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. [*Catatan Senyawa sejenis metformin A adalah 1-sianoguanidin.*]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*.

Enceran larutan uji Pipet 1 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan fase gerak sampai tanda, dan homogenkan. Pipet 1,0 ml larutan tersebut dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan fase gerak sampai tanda, dan homogenkan.

Larutan resolusi Siapkan larutan dalam air yang mengandung 0,25 mg *metformin hidroklorida*, 0,1 mg melamin per ml. Pipet 1.0 ml larutan tersebut ke dalam labu tentukur 50 ml, encerkan dengan fase gerak dan homogenkan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L9. Laju alir 1 ml sampai 1,7 ml per menit. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara melamin dan metformin tidak lebih dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram selama dua kali waktu retensi metformin dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Metformin BPF1* dalam µg per ml dalam *Larutan baku*; W adalah bobot dalam mg untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons senyawa sejenis A metformin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran dalam zat dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respon peak kemurnian masing-masing yang didapatkan dari larutan uji dan r_s respon peak dari *metformin* yang didapat dari Pengenceran larutan uji.

Penetapan kadar [*Catatan Untuk menghindari pemanasan dari media pereaksi, homogenkan menyeluruh diseluruh proses titrasi, dan hentikan titrasi segera setelah titik akhir tercapai.*] Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, larutkan dalam 4 ml asam format anhidrat. Tambahkan 50 ml asetat anhidrat. Titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N
setara dengan 8,281 mg $C_4H_{11}N_5.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.
Simpan dalam suhu ruang.

TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA Metformin Hydrochloride Tablet

Tablet Metformin Hidroklorida mengandung Metformin Hidroklorida, $C_4H_{11}N_5$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%

Baku pembanding *Metformin hidroklorida BPFi*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari es. Hindarkan dari alkali.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara 20 mg *metformin hidroklorida* dengan 20 ml *etanol mutlak P*, saring uapkan filtrat sampai kering di atas tangas air dan keringkan filtrat pada 105° selama 2 jam. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mestranol BPFi*.

B. Gerus sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 50 mg *metformin hidroklorida* dengan 10 ml air, saring. Pada 5 ml filtrat tambahkan 1,5 ml *natrium hidroksida 5 N*, dan 1 ml *1-naphtol LP*, yang disiapkan dengan melarutkan 1 g 1-naphtol dalam larutan yang mengandung 6 g natrium hidroksida dan 16 g natrium karbonat anhidrat dalam 100 ml air. Tambahkan 0,5 ml *Natrium hipoklorit LP*, tetes demi tetes dan kocok: terbentuk warna jingga-merah jika diletakkan pada tempat gelap.

C. Gerus sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 50 mg *metformin hidroklorida* dengan 10 ml air, saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Klorida* cara A seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi : 1000 ml buffer fosfat pH 6.8

Alat tipe 1 : 100 rpm

Waktu : 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikuot, jika perlu diencerkan dengan media disolusi. Jika perlu, bandingkan dengan serapan larutan baku *Metformin Hidroklorida BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% $C_4H_{11}N_5.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika produk sesuai dengan uji ini, terdapat dalam label sesuai dengan *Uji 2 Disolusi* pada USP.

Untuk produk yang beretiket mengandung 500 mg *Metformin*

Media disolusi : 1000 ml dapar fosfat pH 6,8

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan media disolusi. Jika diperlukan, bandingkan dengan serapan larutan baku *metformin hidroklorida BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% $C_4H_{11}N_5.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk produk yang beretiket mengandung 850 mg atau 1000 *Metformin*

Media disolusi : 1000 ml dapar fosfat pH 6,8

Alat tipe 2 : 75 rpm

Waktu : 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*. Jika diperlukan, bandingkan dengan serapan larutan baku *metformin hidroklorida BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% $C_4H_{11}N_5.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 3 Jika produk sesuai dengan uji ini, terdapat dalam label sesuai dengan *Uji 3 Disolusi* pada FI

Media disolusi : 1000 ml dapar fosfat pH 6,8

Alat tipe 2 : 100 rpm

Waktu : 60 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5.HCl$ yang dilarutkan mengikuti prosedur yang telah disebutkan sebelumnya.

0,05 M *Natrium fosfat* dengan 1-*asam pentanasulfonat*-Larutkan 1.38 g *natrium fosfat monobasa* dalam 1800 ml. Tambahkan 3.484 g *asam 1-pentansulfonat*, garam *natrium*, dan campur. Tambahkan dengan pengencer *asam fosfat* sampai pH 3.00 ± 0.005 . Tambahkan air sampai 2000 ml, dan campurkan.

Fase gerak Siapkan penyaring dan diawadarakan campuran dari 0,05 *natrium fosfat* dengan larutan *asam 1-pentansulfonat* dan *asetonitril* (19:1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang secara saksama 25 mg *Metformin Hidroklorida BPFi* dalam labu tentukur 100-ml dan tambahkan 50 ml pengencer. Sonik sampai larut dan encerkan dengan pengencer sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 ml larutan stok standar ke dalam labu tentukur 50 ml dan encerkan dengan pengencer sampai tanda.

Larutan uji ambil sebagian dari larutan yang akan diuji, dan lewatkan pada filter nylon $0,45 \mu m$. Encerkan dengan pengencer, jika diperlukan, untuk mendapatkan konsentrasi mirip dengan *larutan baku*.

Sistem kromatografi peralatan kromatografi cair dengan detektor 230 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera Prosedur: faktor ikutan tidak boleh dari 2; efisiensi kolom tidak lebih dari 1500 plat teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah volume yang sama (sejumlah 40 µl) dari larutan baku dan larutan uji pada alat kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metformin yang terlarut dengan rumus:

$$100 \left(\frac{900}{D} \right) \left(\frac{C_s}{LC} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

r_U dan r_s adalah respons puncak yang dihasilkan dari Larutan uji dan Larutan baku, secara berturut-turut. C_s adalah kadar metformin dalam mg per ml dari larutan baku, dalam volume 900 ml, dari media, 100 adalah faktor konversi ke persen, D adalah faktor pengencer dari larutan uji, dan LC adalah klaim dalam label tablet, dalam mg.

Toleransi Tidak kurang dari 70% (Q) dari jumlah dalam label C₄H₁₁N₅.HCl yang terlarut dalam 60 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,6%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, Larutan resolusi, Prosedur dan Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada Senyawa sejenis dalam Metformin hidroklorida.

Larutan uji Timbang dan gerus hingga serbuk halus tidak kurang dari 20 tablet. Ambil satu bagian dari serbuk, setara dengan 500 mg metformin hidroklorida, masukan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan Fase gerak, dengan pengocokan, Encerkan dengan Fase gerak sampai tanda, dan homogenkan. Saring dan gunakan filtrat.

Prosedur Hitung persentase dari masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dari Larutan uji; r_s adalah respons puncak metformin dari pengencer Larutan uji.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Metformin BPF1 larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak lebih dari 20 tablet. Timbang secara saksama serbuk tablet setara

dengan lebih kurang 100 mg metformin hidroklorida masukkan ke dalam Erlenmeyer 100 ml. Tambahkan 70 ml air, kocok dengan mesin selama 15 menit, encerkan sampai tanda, saring, buang 20 ml filtrat awal. Encerkan 10 ml filtrat dengan air hingga 100 ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji dalam sel 1 cm, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, metformin hidroklorida, C₄H₁₁N₅.HCl dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

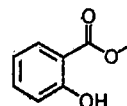
$$10C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Metformin Hidroklorida BPF1 dalam µg per ml Larutan baku; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan dalam suhu ruang terkontrol.

Penandaan Jika digunakan lebih dari satu uji disolusi, pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika hanya Uji 1.

METIL SALISILAT
Methyl Salicylate



Metil salisilat [119-36-8]
C₈H₈O₃

BM 152,15

Metil Salisilat diproduksi secara sintetik atau diperoleh dari maserasi dan dilanjutkan dengan destilasi uap daun Gaultheria procumbens Linné (Familia Ericaceae) atau kulit batang Betula lenta Linné. Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₈H₈O₃.

Pemerian Cairan, tidak berwarna, kekuningan atau kemerahan, berbau khas dan rasa seperti gandapura. Mendidih antara 219° dan 224° disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air, larut dalam etanol, dan dalam asam asetat glasial.

Identifikasi Kocok 1 tetes dengan lebih kurang 5 ml air, dan tambahkan 1 tetes besi(III) klorida LP: campuran berwarna ungu tua.

Kelarutan dalam etanol 70% Larutkan satu bagian volume metil salisilat sintetik dalam 7 bagian volume etanol 70%. Satu bagian volume salisilat alamiah larut dalam 7 bagian volume etanol 70%: larutan tidak lebih dari sedikit berakut.

Bobot jenis <981>Jenis sintetik antara 1,180 dan 1,185; jenis alamiah antara 1,176 dan 1,182.

Rotasi jenis <1081> Metil salisilat sintetik dan yang berasal dari *betula* tidak optis aktif. Metil salisilat dari *gaultheria* memutar sedikit ke kiri, rotasi jenis tidak lebih dari -1,5 dalam tabung 100 mm.

Indeks bias <1001> Antara 1,535 dan 1,538, lakukan penetapan pada suhu 20°.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 40 bpj.

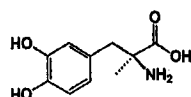
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g, masukkan ke dalam labu, tambahkan 40,0 ml *natrium hidroksida 1 N LV*, dan dididihkan perlahan-lahan dalam refluks selama 2 jam. Dinginkan, bilas kondensor, dengan beberapa ml air, tambahkan *fenolftalein LP*. Titrasi kelebihan basa dengan *asam sulfat 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 152,2 mg C₈H₈O₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

METILDOPA

Methyldopa



L-3-(3,4-Dihidroksifenil)-2metilalaninaseskuihidrat
[41372-08-1]

C₁₀H₁₃NO₄·1½H₂O BM 238,24
Anhidrat [555-30-6] BM 211,22

Metildopa mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, C₁₀H₁₃NO₄, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk halus, putih sampai putih kekuningan; tidak berbau; dapat mengandung gumpalan rapuh.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam *asam klorida 3 N*; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Metildopa BPFi*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air <1031> Metode I* sebelum digunakan. *3-O-Metilmetildopa BPFi*; tidak boleh dikeringkan; dapat langsung digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metildopa BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metildopa BPFi*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada 10 mg tambahkan 0,15 ml larutan *triketohidriden hidrat P* dalam *asam sulfat P* (1 dalam 250); terjadi warna ungu tua dalam waktu 5 menit hingga 10 menit. Tambahkan 0,15 ml air; warna berubah menjadi kuning kecoklatan pucat.

Keasaman Larutkan 1,0 g dalam *air bebas karbon dioksida P*, dengan bantuan pemanasan, tambahkan 1 tetes *merah metil LP*, dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N* hingga warna kuning: diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml.

Rotasi jenis <1081> Antara -25° dan -28°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 440 mg per 10 ml pelarut yang dibuat sebagai berikut: Larutkan *aluminium klorida P* yang telah diperlakukan dengan arang jerap dalam air (2 dalam 3), saring, dan atur pH hingga 1,5 dengan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100).

Air <1031> Metode I Antara 10,0% dan 13,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%

Logam berat <371> Metode III Tidak lebih dari 10 bpj.

3-O-Metilmetildopa Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Fase gerak Buat campuran *butanol P-asam asetat glisial P-air*(65:15:25) yang dibuat segar.

Lempeng kromatografi Buat lempeng kromatografi lapis tipis dengan bahan selulose yang sesuai, setebal 250 µm, yang telah dicuci dengan *Fase gerak*. Cuci lempeng dengan meletakkan di dalam wadah berisi sistem pelarut, biarkan merambat hingga bagian atas lempeng keringkan dengan aliran udara kering.

Larutan penampak bercak 1 Buat larutan segar sesaat sebelum digunakan. Larutkan 300 mg *p-nitroanilina P* dalam 100 ml *asam klorida 10 N (Larutan A)*. Larutkan 2,5 g *natrium nitrit P* dalam 50 ml air (*Larutan B*). Campur 90 ml *Larutan A* dan 10 ml *Larutan B*.

Larutan penampak bercak 2 Larutkan 25 g *natrium karbonat P* dalam 100 ml air.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, larutkan dalam *metanol P*, dan encerkan hingga 10,0 ml.

Larutan baku Timbang saksama 5,0 mg 3-O-Metilmetidopa BPF_I, larutkan dalam metanol P, dan encerkan hingga 50,0 ml.

Prosedur Totolkan dua kali, tiap kali dengan 10 µl *Larutan uji* dan 10 µl *Larutan baku* pada *Lempeng kromatografi*. Diameter bercak tidak lebih dari 0,5 cm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat sampai lebih kurang 10 cm dari garis penolatan. Angkat lempeng, keringkan dengan aliran udara kering hingga tidak lagi berbau asam asetat. Letakkan lempeng dengan posisi tegak dan semprot dengan *Larutan penampak bercak 1* hingga lempeng cukup basah dan merata (jangan berlebihan). Letakkan lempeng dengan posisi mendatar, dan keringkan dengan aliran udara hangat kering hingga tidak lagi berbau asam klorida. Letakkan lempeng dengan posisi tegak, semprot dengan *Larutan penampak bercak 2* hingga lempeng cukup basah dan merata (jangan berlebihan). Bercak utama metildopa berwarna hitam dengan latar belakang merah muda pucat atau jingga dengan harga R_f lebih kurang 0,50, dan bercak 3-O-metilmetidopa berwarna gelap dengan latar belakang yang sama seperti pada metildopa dengan harga R_f lebih kurang 0,65. Luas dan intensitas bercak 3-O-metilmetidopa dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 25 ml asam asetat glasial P dengan pemanasan. Dinginkan hingga suhu kamar, tambahkan 0,1 ml kristal violet LP dan 50 ml asetonitril P. Titrasi dengan asam perklorat 0,1 N LV hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 21,12 mg $C_{10}H_{13}NO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET METILDOPA

Methyldopa Tablet

Tablet Metildopa mengandung Metildopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Metildopa BPF_I; tidak boleh dikeringkan; Lakukan Penetapan Kadar Air <1031> Metode I sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Pada lebih kurang 10 mg serbuk halus tablet tambahkan 3 tetes larutan triketohidrinden hidrat P (1 dalam 250) dalam asam sulfat P: terjadi warna ungu tua dalam waktu 5 menit hingga 10 menit. Tambahkan 3 tetes air: warna berubah menjadi kuning kecoklatan pucat.

B. Pada lebih kurang 10 mg serbuk halus tablet tambahkan 2 ml asam sulfat 0,1 N dan 2 ml *Larutan besi (II) tartrat* yang dibuat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, kemudian tambahkan 0,25 ml amonium hidroksida 6 N, dan campur: segera terjadi warna ungu tua.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{13}NO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku Metildopa BPF_I dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{10}H_{13}NO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan besi(II) tartrat Larutkan 1 g besi(II)sulfat P, 2 g kalium natrium tartrat P, dan 100 mg natrium bisulfat P dalam air hingga 100 ml. Larutan dibuat segar.

Larutan dapar Larutkan 50 g amonium asetat P dalam 1000 ml etanol P 20%. Atur pH hingga 8,5 dengan amonium hidroksida 6 N.

Larutan baku Larutkan sejumlah Metildopa BPF_I dalam asam sulfat 0,1 N hingga kadar metildopa anhidrat lebih kurang 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg metildopa, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml asam sulfat 0,1 N kocok kuat selama 15 menit, tambahkan asam encer tersebut sampai tanda. Saring, buang 20 ml filtrat pertama.

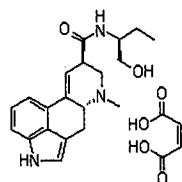
Prosedur Pipet masing-masing 5 ml *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam dua labu tentukur 100-ml yang terpisah. Ke dalam labu tentukur ketiga, masukkan 5 ml air sebagai blangko. Pada tiap labu tambahkan 5 ml *Larutan besi(II) tartrat* dan encerkan dengan *Larutan dapar* sampai tanda. Ukur serapan kedua larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 520 nm. Lakukan penetapan blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{10}H_{13}NO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar Metildopa BPF_I 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 baik.

METILERGOMETRIN MALEAT
Metilergonovin Maleat
Methylergonovine Maleate



9,10-Didehidro-N-(S)-1-(hidroksimetilpropil)-6-metil-ergolin-8 β-karboksamida maleat (1:1) (garam)

[7054-07-1]

C₂₀H₂₅N₃O₂.C₄H₄O₄

BM 455,50

Metilergometrin Maleat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₀H₂₅N₃O₂.C₄H₄O₄, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur mikro, putih sampai coklat merah muda; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Metilergometrin Maleat BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metilergometrin Maleat BPF1*.

B. Harga R_f bercak fluorosensi utama dan bercak biru utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* pada kromatogram seperti yang tertera pada *Uji Alkaloid Sejenis*.

Rotasi jenis <1081> Antara +44 dan +50, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 5 mg per ml.

pH <1071> Antara 4,4 dan 5,2; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 5000).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%.

Alkaloid sejenis Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Alkaloid sejenis* dalam *Ergometrin Maleat*, menggunakan metilergometrin maleat sebagai pengganti ergometrin maleat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lakukan penetapan dengan pengaruh cahaya seminimal mungkin].

Fase gerak Buat campuran kalium fosfat monobasa 0,015 M dan asetonitril P (4:1), saring dan awaudarakan. Bila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut Masukkan 2,5 g asam tartrat P ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 500 ml air dan kocok. Encerkan dengan metanol P sampai tanda dan biarkan campuran dingin sebelum digunakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metilergometrin Maleat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 150 ml *Campuran pelarut* dan kocok secara mekanik selama 15 menit, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda. Encerkan larutan ini dengan *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 300 ml *Campuran pelarut*, kocok secara mekanik selama 15 menit atau hingga larut sempurna, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dengan *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluoresensi dengan panjang gelombang eksitasi 315 nm dan panjang gelombang emisi nol, gunakan filter yang dapat melewatkan cahaya pada panjang gelombang 418 - 700 nm, dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7, pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif 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, C₂₀H₂₅N₃O₂.C₄H₄O₄ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Metilergometrin Maleat BPF1* dalam µg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak intensitas fluoresensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan simpan di tempat sejuk.

INJEKSI METILERGOMETRIN MALEAT

Injeksi Metilergonovin Maleat

Methylergometrin Maleate Injection

Injeksi Metilergometrin Maleat adalah larutan steril Metilergometrin Maleat dalam Air untuk Injeksi. Mengandung Metilergometrin Maleat, $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Metilergometrin Maleat BPF1; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Endotoksin BPF1. [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam 14 hari, Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Identifikasi A* dan *B* seperti tertera pada *Metilergometrin Maleat*.

Endotoksin Bakteri <201> Tidak lebih dari 1,7 unit Endotoksin FI per µg metilergometrin maleat.

pH <1071> Antara 2,7 dan 3,5.

Alkaloid sejenis Tidak lebih dari 5,0% [Catatan Lakukan penetapan terlindung dari pengaruh cahaya matahari dan sesedikit mungkin pengaruh cahaya lampu.] Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

.... *Fase gerak Campuran kloroform P-metanol P-air (75:25:3)*

Campuran pelarut Buat campuran etanol P-amonium hidroksida P (9:1).

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, setara dengan lebih kurang 5 mg metilergometrin maleat, masukkan ke dalam corong pisah, dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 5 ml kloroform P. Buang ekstrak kloroform. Tambahkan amonium hidroksida 6 N hingga bereaksi alkalis terhadap lakmus P, dan ekstraksi tiga kali tiap kali dengan 5 ml kloroform P. Uapkan kumpulan ekstrak dengan aliran udara tanpa pemanasan. Hingga kering. Larutkan residu dalam 0,5 ml Campuran pelarut.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Metilergometrin Maleat BPF1, larutkan dalam Campuran pelarut hingga kadar 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran Larutan baku dalam Campuran pelarut hingga kadar 0,50 mg; 0,20 mg; 0,10 mg dan 0,05 mg per ml.

Larutan penampak bercak Larutkan 1 g p-dimetilamino benzaldehida P dalam campuran dingin 50 ml etanol P dan 50 ml asam klorida P.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl Larutan uji, Larutan baku, dan Enceran larutan baku pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan selama 30 menit dengan Fase gerak,

biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan Fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan Larutan penampak bercak: harga R_f bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku. Jika terdapat bercak lain selain bercak utama pada Larutan uji, perkirakan kadar masing-masing dengan membandingkan terhadap bercak Enceran larutan baku. Bercak yang diperoleh dari 0,50 mg; 0,20 mg; 0,10 mg dan 0,05 mg per ml Enceran larutan baku masing-masing setara dengan 5,0%; 2,0%; 1,0% dan 0,50% cemar.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Lakukan penetapan terlindung dari cahaya.]

Fase gerak Campur 800 ml larutan kalium fosfat monobasa P (1 dalam 500) dan 200 ml asetoneitril P. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut pengekstraksi Larutkan 5 g asam tartrat P dalam 500 ml air. Tambahkan 500 ml metanol P, campur.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg Metilergometrin Maleat BPF1, masukkan dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 150 ml Pelarut pengekstraksi sampai tanda, hingga diperoleh Larutan baku dengan kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg metilergometrin maleat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan Pelarut pengekstraksi sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L7, suhu dipertahankan pada 30°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku: rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1000 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, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$0,1 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Metilergometrin BPF1 dalam µg 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.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET METILERGOMETRIN MALEAT
Tablet Metilergonovin Maleat
Methylergometrin Maleate Tablet

Tablet Metilergometrin Maleat mengandung Metilergometrin Maleat, $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metilergometrin Maleat BPFi*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Tablet menunjukkan reaksi *Identifikasi A* seperti pada *Metilergometrin Maleat*.

B. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 4 mg metilergometrin maleat ke dalam corong pisah, tambahkan 20 ml air. Tambahkan larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10) hingga bereaksi alkalis terhadap *lakmus P*. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*, saring dan kumpulkan ekstrak kloroform ke dalam cawan penguap kecil, dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam campuran 6 ml air dan 0,3 ml *asam klorida P*, jika perlu saring; larutan yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi D* pada *Metilergometrin Maleat*.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 ml larutan *asam tartrat P* (1 dalam 200).

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan mengukur intensitas fluoresensi alikuot dan larutan baku *Metilergometrin Maleat BPFi* yang mengandung lebih kurang 0,22 µg per ml dalam media yang sama, menggunakan fluorometer pada panjang gelombang eksitasi lebih kurang 327 nm dan panjang gelombang emisi lebih kurang 428 nm, menggunakan larutan *asam tartrat P* sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Alkaloid sejenis Tidak lebih dari 5,0%; lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [*Catatan* Lakukan penetapan terlindung dari pengaruh cahaya matahari dan sesedikit mungkin pengaruh cahaya lampu.]

Campuran pelarut Buat campuran *kloroform P*-*metanol P*-*amonium hidoksida P* (75:25:1).

Penampak bercak Larutkan dengan hati-hati 800 mg *p-dimetilaminobenzaldehida P* dalam campuran *etanol P*-*asam sulfat P* (101:11).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 5,0 mg metilergometrin maleat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 ml *Campuran pelarut*, aduk dengan pengaduk magnetik selama 40 menit. Saring, bilas wadah dua kali, tiap kali dengan 10 ml *Campuran pelarut*. Uapkan kumpulan filtrat dalam hampa udara pada suhu 25° - 30°, dan larutkan residu dalam 2,0 ml *Campuran pelarut*.

Larutan baku Timbang saksama 25 mg *Metilergometrin Maleat BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan *Campuran pelarut* sampai tanda.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *Campuran pelarut* hingga kadar 5,0%; 3,0%; 1,0% dan 0,5%.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Keringkan lempeng dengan aliran udara dingin. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Campuran pelarut* sebagai fase gerak, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak mengering dengan aliran udara dingin. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Tandai bercak utama dan bercak lain yang memberi fluoresensi. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, tandai bercak utama dan setiap bercak biru lainnya. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Enceran Larutan baku*: jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 5,0% senyawa sejenis.

Penetapan kadar [*Catatan* Lakukan penetapan terlindung dari cahaya.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campur 800 ml larutan *kalium fosfat monobasa P* (1 dalam 500) dan 200 ml *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut Campur 300 ml larutan *kalium fosfat monobasa P* (1 dalam 500) dengan 700 ml *asetonitril P*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metilergometrin Maleat BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 75 ml *Campuran pelarut*, kocok secara mekanik selama 15 menit. Encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda, encerkan secara kuantitatif sebagian dari larutan ini dengan *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara

dengan lebih kurang 2 mg metilergometrin maleat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 75 ml *Campuran pelarut* dan kocok secara mekanik selama 60 menit. Encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda, campur. Saring sebagian melalui penyaring membran ukuran 0,45 µm, buang 5 ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 310 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L7. Pertahankan pada suhu 30°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, C₂₀H₂₅N₃O₂, C₄H₄O₄, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

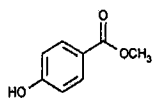
$$0,1C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Metilergometrin Maleat 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.

METILPARABEN

Methyl paraben



Metil p-hidroksibenzoat [99-76-3]
C₈H₈O₃

BM 152,15

Metilparaben mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₈H₈O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur kecil, tidak berwarna atau serbuk hablur, putih: tidak berbau atau berbau khas lemah; sedikit rasa terbakar.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam benzen dan dalam karbon tetraklorida; mudah larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembeding *Metilparaben BPFi*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilparaben BPFi*.

Jarak lebur <1021> Antara 125 dan 128 .

Syarat lain Memenuhi syarat *Uji Keasaman, Susut pengeringan* dan *Sisa pemijaran* seperti tertera pada *Butilparaben*.

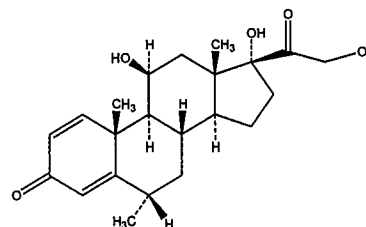
Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Butilparaben*.

Tiap ml natrium hidroksida 1 N setara dengan 152,2 mg C₈H₈O₃

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METILPREDNISOLON

Methylprednisolone



11β,17,21-Trihidroksi-6α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion
[83-43-2]

C₂₂H₃₀O₅

BM 374,48

Metilprednisolon mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% C₂₂H₃₀O₅, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih, tidak berbau. Melebur pada suhu 240° disertai penguraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sukar larut dalam aseton dan dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembeding *Metilprednisolon BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan

didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Metilprednisolon BPFi.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam etanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Metilprednisolon BPFi; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 243 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 5 mg dalam 2 ml asam sulfat P: terjadi warna merah.

Rotasi jenis <1081> Antara +79° dan +86°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam dioksan P dengan kadar 5 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 1,0% untuk masing-masing cemaran dan tidak lebih dari 2,0% untuk total cemaran. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran air-tetrahidrofur P-dimetilsulfoksida P-butanol P (149:40:10:1), saring dan awaudarakan. Bila perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan pengencer Buat campuran air-tetrahidrofur P-asam asetat glasial P (72:25:3), saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Metilprednisolon BPFi larutkan dalam Larutan pengencer. Bila perlu encerkan secara bertahap dengan Larutan pengencer hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan Larutan pengencer sampai tanda .

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 20 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan uji pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah masing-masing cemaran dalam metilprednisolon dengan rumus:

$$20C \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Metilprednisolon BPFi dalam mg per ml Larutan baku; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam Larutan uji; dan r_s adalah respons puncak dalam Larutan baku.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti 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).

Larutan baku internal Buat larutan prednison dalam campuran asam asetat glasial P-kloroform P (3:100) hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Metilprednisolon BPFi, larutkan dalam Larutan baku internal hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 10 mg zat, lakukan seperti tertera pada Larutan baku.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L3. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak metilprednisolon dan puncak baku internal tidak kurang dari 4,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

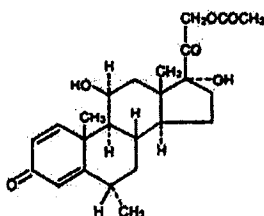
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama; waktu retensi relatif prednison dan metilprednisolon masing-masing lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, $C_{22}H_{30}O_5$, dengan rumus:

$$50C \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar Metilprednisolon BPFi dalam mg per ml Larutan baku; R_u dan R_s masing-masing adalah perbandingan respons metilprednisolon dan puncak baku internal Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METILPREDNISOLON ASETAT
Methylprednisolone Acetate



11 β ,17,21-Trihidroksi-6 α -metilpregna-1,4-diena-3,20-diona 21-asetat [53-36-1]
 $C_{24}H_{32}O_6$ BM 416,51

Metilprednisolon Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{24}H_{32}O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 225° disertai penguraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam dioksan; agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam metanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Metilprednisolon Asetat BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon Asetat BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam etanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon Asetat BPF1*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 243 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 5 mg dalam 2 ml asam sulfat P: terjadi warna merah anggur.

D. Masukkan lebih kurang 5 mg dalam tabung reaksi, tambahkan 2 ml kalium hidroksida etanol LP dan panaskan di atas tangas air mendidih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 2 ml larutan asam sulfat P (1 dalam 3,5) dan dididihkan hati-hati selama lebih kurang 1 menit: terjadi bau etil asetat.

Rotasi jenis <1081> Antara +97° dan +105°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam dioksan P yang mengandung 100 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buar campuran *n*-butil klorida *P*-*n*-butil klorida *P* jenuh air-tetrahidrofuran *P*-metanol *P*-asam asetat glasial *P* (475:475:70:35:30).

Larutan baku internal Buat larutan prednison 6 mg per ml dalam campuran kloroform *P*-asam asetat glasial *P* (97:3) dengan cara sebagai berikut: Tambahkan seluruh asam asetat glasial *P* ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi prednison dan sonikasi. Tambahkan perlahan kloroform *P* sambil lakukan sonikasi dan pengocokan hingga larut. Encerkan dengan kloroform *P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metilprednisolon Asetat BPF1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* dan encerkan dengan kloroform *P* sampai tanda.

Larutan uji Buat larutan zat uji dengan cara seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang 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 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif prednison dan metilprednisolon asetat masing-masing adalah 1,3 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, $C_{24}H_{32}O_6$, dengan rumus:

$$100C \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Metilprednisolon Asetat BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_u* dan *R_s* berturut-turut adalah perbandingan respons tinggi puncak metilprednisolon asetat dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET METILPREDNISOLON
Methylprednisolone Tablet

Tablet Metilprednisolon mengandung Metilprednisolon, C₂₂H₃₀O₅, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metilprednisolon BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Serbukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 40 mg metilprednisolon, digesti dengan 25 ml *heksan P* selama 15 menit. Saring, buang filtrat. Digesti residu dengan 25 ml *kloroform P* selama 15 menit. Saring, uapkan filtrat hingga kering, dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam; residu memenuhi *Identifikasi cara A dan C* seperti tertera pada *Metilprednisolon*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₂₂H₃₀O₅, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, menggunakan spektrofotometer yang sesuai pada panjang gelombang 246 nm. Gunakan air sebagai blangko dan sel 1 cm. Gunakan air sebagai blangko dan gunakan kurva baku *Metilprednisolon BPFi* [Catatan Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metilprednisolon BPFi*, larutkan dalam etanol P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Buat pengenceran larutan ini secara kuantitatif untuk digunakan sebagai kurva baku.]

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) C₂₂H₃₀O₅, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Metilprednisolon*.

Larutan uji Tempatkan 1 tablet dalam wadah yang sesuai. Untuk tablet dengan kadar 10 mg atau kurang, tambahkan 0,5 ml air. Untuk tablet dengan kadar lebih besar dari 10 mg, tambahkan 1,0 ml air. Diamkan tablet selama 2 menit, kemudian goyang wadah untuk mendispersikan tablet. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* untuk setiap mg kekuatan tablet, kocok selama 15 menit, saring atau sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Metilprednisolon*. Hitung jumlah, dalam mg, C₂₂H₃₀O₅, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$(FW_s) \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

F adalah perbandingan volume *Larutan baku internal* dalam ml *Larutan uji* dengan *Larutan baku internal* dalam ml *Larutan baku*; *W_s* adalah bobot *Metilprednisolon BPFi* dalam mg; *R_u* dan *R_s* masing-masing adalah perbandingan respons puncak metilprednisolon dan puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Metilprednisolon*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 10 mg metilprednisolon dan masukkan dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 2,5 ml air dan kocok hingga terbentuk massa seperti bubur yang halus. Tambahkan 50,0 ml *Larutan baku internal*, kocok selama 15 menit. Bila perlu saring atau sentrifus. Gunakan larutan beningan sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan seperti pada *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Metilprednisolon*. Hitung jumlah dalam mg C₂₂H₃₀O₅, dalam zat uji dengan rumus:

$$50C \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

C adalah kadar *Metilprednisolon BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *R_u* dan *R_s*, masing-masing adalah perbandingan respons puncak metilprednisolon terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

METILSELULOSA

Methylcellulose

Selulosa metil eter [9004-67-5]

Metilselulosa adalah suatu metil eter dari selulosa. Jika dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, mengandung tidak kurang dari 27,5% dan tidak lebih dari 31,5% gugus metoksi (OCH₃).

Pemerian Serbuk berserat atau granul, berwarna putih. Suspensi dalam air bereaksi netral terhadap *lakmus P*; mengembang dalam air dan membentuk suspensi yang jernih hingga opalesen, kental, koloidal.

Kelarutan Tidak larut dalam etanol, dalam eter dan dalam kloroform; larut dalam asam asetat glasial dan

dalam campuran volume sama etanol dan dalam kloroform.

Identifikasi

A. Tambahkan dengan perlahan-lahan 1 g di atas permukaan 100 ml air dalam gelas piala, dan biarkan terdispersi, ketuk permukaan wadah untuk menjamin zat sudah terdispersi. Biarkan gelas piala hingga zat menjadi jernih dan berlendir (lebih kurang 5 jam) dan gerakkan gelas piala untuk membasahi zat tersisa dan aduk dengan batang pengaduk hingga larut sempurna: campuran tetap stabil jika ditambahkan sejumlah volume sama *natrium hidroksida 1 N* atau *asam klorida 1 N*.

B. Panaskan beberapa ml larutan yang diperoleh pada *Identifikasi A*: larutan menjadi keruh dan berbentuk kepingan endapan yang larut kembali jika larutan dingin.

C. Tuangkan beberapa ml larutan yang diperoleh pada *Identifikasi A* di atas lempeng kaca dan biarkan airnya menguap: terbentuk lapisan tipis.

Kekentalan Tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 120,0% seperti yang tertera pada etiket untuk tipe kekentalan hingga 100 cP atau kurang, tidak kurang dari 75,0% dan tidak lebih dari 140,0% seperti yang tertera pada etiket untuk tipe kekentalan lebih besar dari 100 cP. Timbang saksama setara dengan 2 g zat yang telah dikeringkan dalam tabung sentrifuga 250 ml yang telah ditara, tambahkan 98 g air yang telah dipanaskan pada suhu 80° - 90°. Aduk dengan pengaduk berputar selama 10 menit, letakkan tabung pada tangas es, lanjutkan pengadukan, dan biarkan tetap dalam tangas es selama 40 menit, hingga terjadi hidrasi dan larut dengan sempurna. Jika perlu sesuaikan berat larutan hingga 100 g, dan sentrifus larutan untuk menghilangkan udara. Atur suhu larutan hingga 20±0,1°, dan tentukan kekentalan larutan dengan viskosimeter yang sesuai tipe Ubbelohde pada *Prosedur* untuk turunan selulose seperti tertera pada *Penetapan kekentalan <1051>*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,5%.

Arsen <321>Metode II Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <321>Metode III Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan menambahkan 1 ml larutan *hidroksilamina hidroklorida P* (1 dalam 5) pada larutan sisa.

Penetapan kadar [Perhatian Lakukan semua tahap yang menggunakan asam iodida secara hati-hati, dalam lemari asam. Gunakan kaca mata pelindung, sarung tangan tahan asam, dan perlengkapan pengamanan yang memadai lainnya. Hati-hati sekali jika menangani vial yang panas karena vial berada di bawah tekanan tinggi. Jika terkena asam iodida, segera cuci dengan air beberapa kali dan segera diobati.] Lakukan penetapan

dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Asam iodida Gunakan pereaksi dengan bobot jenis minimum 1,69, setara dengan 55% HI.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 2,5 g *toluen P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml berisi 10 ml *o-xilena P*, encerkan dengan *o-xilena P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang lebih kurang 135 mg *asam adipat P* dalam vial serum yang sesuai, tambahkan 4,0 ml *asam iodida P*, 4,0 ml *Larutan baku internal* dan tutup rapat vial dan isinya dengan saksama, tambahkan 90 µl *metil iodida P* menggunakan alat suntik melalui tutup vial, timbang kembali, dan hitung berat metil iodida, yang ditambahkan, berdasarkan selisih berat. Kocok, dan biarkan lapisan memisah.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 65 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam vial reaksi berdinding tebal 5 ml yang dilengkapi dengan penutup yang bertekanan, tambahkan sejumlah *asam adipat P* yang sama dengan bobot zat, dan pipet 2 ml *Larutan baku internal* ke dalam vial. Pipet dengan hati-hati 2 ml *Asam iodida* ke dalam campuran, tutup segera vial, dan timbang saksama. Kocok vial selama 30 detik, panaskan pada suhu 150° selama 20 menit, menggunakan blok pemanas atau pembungkus panas terlindung, angkat vial, kocok dengan sangat hati-hati, dan panaskan pada suhu 150° selama 40 menit. Biarkan vial dingin selama lebih kurang 45 menit, dan timbang kembali. Bila kehilangan bobot lebih besar dari 10 mg, buang campuran tersebut, dan buat *Larutan uji* yang lain.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor penghantar panas, kolom kaca 1,8 m x 4 mm berisi bahan pengisi 10% fase cair *G1* pada partikel penyangga *S1A* dengan ukuran partikel 100 - 120 mesh, pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 200°, 200° dan 100°, gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 20 ml per menit.

Kalibrasi Suntikkan lebih kurang 2 µl lapisan atas *Larutan baku* ke dalam kromatograf gas. Waktu retensi metil iodida, toluen, dan *o-xilena* lebih kurang 3 menit, 7 menit dan 13 menit. Hitung faktor respons relatif, F_{mi} , bobot yang sama toluen dan metil iodida yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{Q_{smi}}{A_{smi}}$$

Q_{smi} adalah perbandingan jumlah metil iodida terhadap toluen dalam *Larutan baku*, A_{smi} adalah perbandingan luas puncak metil iodida terhadap toluen dalam *Larutan baku*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 2 µl lapisan atas *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Hitung persentase metoksi dalam metil selulosa yang digunakan dengan rumus:

$$2 \left(\frac{31}{142} \right) F_{mi} A_{umi} \left(\frac{W_t}{W_u} \right)$$

$\frac{31}{142}$ adalah perbandingan bobot molekul metoksi dan

metil iodida, F_{mi} adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Kalibrasi*; A_{umi} adalah perbandingan luas puncak metil iodida terhadap toluen yang diperoleh dari *Larutan uji*, W_i adalah bobot toluen dalam g dalam *Larutan baku internal*; W_u adalah bobot metilselulosa dalam yang digunakan untuk *Penetapan kadar*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METILTESTOSTERON

Methyltestosterone

17 β -Hidroksi-17-metilandro-4-en-3-on [58-18-4]
 $C_{20}H_{30}O_2$ BM 302,46

Metiltestosteron mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{20}H_{30}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih atau putih krem; tidak berbau dan stabil di udara, tetapi agak higroskopis. Dipengaruhi cahaya.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, larut dalam etanol, dalam metanol, dalam eter dan dalam pelarut organik lain; agak sukar larut dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Metiltestosteron BPFi*: lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. *Testosteron BPFi*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metiltestosteron BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metiltestosteron BPFi*.

Jarak lebur <1021> Antara 162° dan 167°.

Rotasi jenis <1081> Antara +79° dan +85°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* yang mengandung 100 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Kemurnian kromatografi

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *butil asetat P-heksan P-asam asetat glasial P* (70:30:1)

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 20 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metiltestosteron BPFi*, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat pengenceran *Larutan baku* dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 0,20 mg dan 0,10 mg per ml setara dengan 1,0% dan 0,5% terhadap *Larutan uji*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Testosteron BPFi*, larutkan dalam 0,5 ml *Larutan baku*, encerkan dengan campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga 10,0 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ l *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Enceran larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Pengujian absah bila kromatogram dari *Larutan kesesuaian sistem* menunjukkan dua bercak yang terpisah dengan jelas. Bandingan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku*: jumlah intensitas bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0% dan tidak ada satupun bercak lain yang lebih besar dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Metiltestosteron BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 8 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga kadar 20 μ g per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, pipet 8 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah testosteron, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 250 μ g per ml. Encerkan 4 ml larutan ini dengan *Larutan baku* hingga 50 ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 241 nm dan kolom 25 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml

per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,7, resolusi, R, antara puncak testosteron dan metiltestosteron tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif testosteron dan metiltestosteron masing-masing lebih kurang 0,8 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg, C₂₀H₃₀O₂, dengan rumus:

$$2500 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Metiltestosteron 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, tidak tembus cahaya.

METILTIONIN KLORIDA

Biru Metilen

Methylthionine Chloride

3,7 bis (Dimetilamino) fenotiazin 5-ium klorida, trihidrat [7220-79-3]

C₁₆H₁₈ClN₃S.3H₂O BM 373,90

C₁₆H₁₈ClN₃S [612-73-4] BM 319,85

Biru Metilen mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 103,0%, C₁₆H₁₈ClN₃S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; hijau tua, berkilauan seperti perunggu, tidak berbau atau praktis tidak berbau. Stabil di udara; larutan dalam air dalam etanol berwarna biru tua.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Biru Metilen BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 75° selama 4 jam, sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah dari zat yang telah dikeringkan pada suhu 75° dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 4 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Biru Metilen BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Antara 8,0% dan 18,0%; lakukan pengeringan pada suhu 75° dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,2%.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: campur 375 mg dengan 10 ml air dalam labu generator arsin. Tambahkan 15 ml *asam nitrat P* dan 5 ml *asam perklorat P*, campur dan panaskan hati-hati hingga terbentuk asap tebal dari asam perklorat. Dinginkan, cuci dinding labu dengan air, panaskan kembali hingga terbentuk asap tebal. Dinginkan kembali dan cuci dinding labu, panaskan kembali hingga terbentuk asap. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 52 ml dan tambahkan 3 ml *asam klorida P*: larutan memenuhi *Uji Batas Arsen* <321> tanpa penambahan 20 ml *asam sulfat 7 N* seperti tertera pada *Prosedur*.

Tembaga atau Zink Tidak lebih dari 0,02% Cu dan 0% Zn; lakukan penetapan sebagai berikut: Pijarkan 1,0 g zat dalam krus porselen pada suhu pemijaran serendah mungkin hingga semua karbon teroksidasi. Dinginkan residu, tambahkan 15 ml *asam nitrat 2 N*, dididihkan selama 5 menit. Saring larutan setelah dingin dan cuci residu dengan 10 ml air. Pada kumpulam filtrat tambahkan *amonium hidroksida 6 N* berlebih dan saring ke dalam labu tentukur 50-ml. Cuci endapan dengan sedikit air, tambahkan air cucian ke dalam filtrat, encerkan dengan air sampai tanda. Pada 25 ml larutan tersebut tambahkan 10 ml *hidrogen sulfida LP*: tidak boleh terbentuk kekeruhan dalam waktu 5 menit. Warna gelap yang dihasilkan tidak melebihi larutan pembanding yang dibuat dengan mendidihkan sejumlah tembaga(II) sulfat setara dengan 200 µg tembaga dengan 15 ml *asam nitrat 2 N* selama 5 menit, dan lakukan seperti di atas mulai dengan "Saring larutan setelah dingin".

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1,0 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Biru Metilen BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 100 µg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan *Larutan baku* secara kuantitatif dengan *metanol P* hingga kadar 10 µg per ml.

Fase gerak Campuran air-n-butanol P-asam asetat glasial P (100:80:20).

Prosedur Totolkan masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel teroktadesilsilanisasi setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga

tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak pada kromatogram secara visual: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f dari *Larutan baku*, dan jika ada bercak lain dari *Larutan uji*, ukuran atau intensitasnya tidak lebih kuat dari bercak utama *Larutan baku* (10%), dan tidak lebih dari dua bercak lain selain bercak utama yang ukuran dan intensitasnya lebih besar dari bercak utama *Enceran larutan baku* (1%).

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Biru Metilen BPFi*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *etanol encer P* hingga kadar 2 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *etanol encer P* hingga kadar 2 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 663 nm, menggunakan *etanol encer P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{18}ClN_3S$ dengan rumus:

$$50 C \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar biru metilen anhidrat dalam µg per ml *Larutan baku*: A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI METILTIONIN KLORIDA

Injeksi Biru Metilen

Methylthionine Chloride Injection

Injeksi Biru Metilen adalah larutan steril biru metilen dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung biru metilen, $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$, tidak kurang dari 9,5 mg dan tidak lebih dari 10,5 mg per ml.

Baku pembanding *Biru Metilen BPFi*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 75° selama 4 jam, sebelum digunakan. *Endotoksin BPFi*; [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam 14 hari, Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan cahaya tampak *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Encerkan sejumlah volume injeksi dengan *metanol P* volume sama. Larutkan 5 mg *Biru Metilen BPFi* dalam 1 ml campuran *metanol P-air* (1:1). Totolkan masing-masing 1 µl pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak campuran air-*etanol P-asam asetat P* (4:3:3) hingga fase gerak merambat lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng dan biarkan fase gerak menguap: harga R_f bercak utama dari larutan uji sesuai dengan harga R_f dari *Biru Metilen BPFi*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per ml.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Biru Metilen BPFi*, lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Biru Metilen*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 100 mg biru metilen, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *etanol encer P* hingga kadar lebih kurang 2 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 663 nm, menggunakan *etanol encer P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

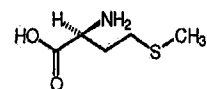
$$58,45 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_u}{A_s} \right)$$

C adalah kadar *Biru Metilen BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*: V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

METIONIN

Methionine



L-metionin [63-68-3]

$C_5H_{11}NO_2S$

BM 149,21

Metionin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_5H_{11}NO_2S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur putih; bau dan rasa khas.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol encer hangat, dalam asam mineral encer; tidak larut dalam eter, dalam etanol, dalam benzen dan dalam aseton (bentuk L).

Baku pembanding *L-Metionin BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *L-Metionin BPFi*.

pH <1071> Antara 5,6 dan 6,1; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

Rotasi jenis <1081> Antara +21,9° dan +24,1°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *asam klorida 6 N* yang mengandung 200 mg per 10 ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan menggunakan 730 mg zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,50 ml *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan 330 mg zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,10 ml *asam sulfat 0,020 N*.

Arsen <321> Tidak lebih dari 1,5 bpj.

Besi <331> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metode 1* Tidak lebih dari 15 bpj.

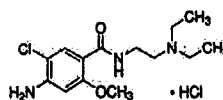
Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode 1* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 140 mg, masukkan ke dalam labu 125 ml, larutkan dalam campuran 3 ml *asam format P* dan 50 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 14,92 mg $C_5H_{11}NO_2S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA Metoclopramide Hydrochloride



4-Amino-5-kloro *N*-[2-(diethylamino)etil]-*o*-anisamida monohidroklorida, monohidrat [54143-57-6]

$C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

BM 354,28

Metoklopramida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau praktis tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Metoklopramida Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metoklopramida Hidroklorida BPFi*.

B. Larutkan 50 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 5 ml larutan *p-dimetilaminobenzaldehida P* dalam larutan *asam klorida 1 N* (1 dalam 100); terjadi warna kuning jingga.

C. Harga R_f bercak utama kromatogram *Larutan Identifikasi* sama dengan *Enceran larutan baku* dengan kadar 0,25 mg per ml seperti tertera pada uji *Kemurnian kromatografi*.

Air <1031> *Metode 1* Antara 4,5% dan 6,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi

Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama *Metoklopramida Hidroklorida BPFi* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 0,25 mg; 0,15 mg dan 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 50 mg per ml.

Larutan identifikasi Encerkan *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga kadar 500 µg per ml.

Fase gerak Campuran kloroform P-metanol P-toluen P-amonium hidroksida P (140:60:20:1)

Prosedur Totalkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan identifikasi* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan setiap bercak *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Enceran larutan baku*. Intensitas bercak sekunder *Larutan uji* tidak lebih besar atau kuat dari bercak utama *Enceran larutan baku* 0,25 mg per ml dan jumlah seluruh intensitas semua bercak sekunder yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode 1 Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bertutup 125 ml, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP*, 2 ml *anhidrida asetat P* dan biarkan selama 3 jam. Tambahkan 80 ml *asam asetat glasial P* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir titrasi secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 33,63 mg $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI METOKLOPRAMIDA HIDROKLORIDA **Metoclopramide Hydrochloride Injection**

Injeksi Metoklopramida Hidroklorida adalah larutan steril Metoklopramida Hidroklorida dalam *Air untuk injeksi*. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% metoklopramida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoklopramida Hidroklorida BPF1*, tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. *Endotoksin BPF1*. [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam 14 hari, Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Campur sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg metoklopramida dengan 5 ml air dan

5 ml larutan *p-dimetilaminobenzaldehida P* (1 dalam 100) dalam *asam klorida 1 N*: terbentuk warna kuning jingga.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mg metoklopramida.

pH <1071> Antara 2,5 dan 6,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat, seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 2,7 g *natrium asetat P* dalam 500 ml air, tambahkan 500 ml *asetonitril P* dan 2 ml *tetrametilamonium hidroksida P* dalam *metanol P* (1:5) dan campur. Atur pH hingga 6,5 dengan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoklopramida Hidroklorida BPF1*, larutkan dalam *asam fosfat 0,01 M* hingga kadar metoklopramida hidroklorida anhidrat lebih kurang 0,9 mg per ml, gunakan sebagai larutan persediaan. Encerkan sejumlah volume larutan persediaan dengan *asam fosfat 0,01 M* hingga kadar 45 µg per ml *Metoklopramida Hidroklorida BPF1* sebagai anhidrat per ml (setara dengan lebih kurang 40 µg metoklopramida anhidrat per ml).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 12,5 mg *benzensulfonamida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 15 ml *metanol P* dan kocok hingga larut. Encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda dan campur. Pipet 5 ml larutan ini dan 5 ml larutan persediaan yang digunakan untuk membuat *Larutan baku* ke dalam tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda, dan campur.

Larutan uji Ukur saksama setara dengan lebih kurang 40 mg metoklopramida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzensulfonamida lebih kurang 0,7, metoklopramida 1,0 dan resolusi, R, antara puncak benzensulfonamida dan puncak kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak metoklopramida

tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, C₁₄H₂₂CIN₃O₂, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{299,80}{336,26}\right)\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

299,80 dan 336,26 berturut-turut adalah bobot molekul metoklopramida dan metoklopramida hidroklorida anhidrat; *C* adalah kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFi* sebagai anhidrat dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak metoklopramida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I. [*Catatan Injeksi yang mengandung zat antioksidan tidak perlu terlindung cahaya.*]

LARUTAN ORAL METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA

Metoclopramide Hydrochloride Oral Solution

Larutan Oral Metoklopramida Hidroklorida mengandung Metoklopramida Hidroklorida, C₁₄H₂₂CIN₃O₂.HCl.H₂O, setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Metoklopramida, (C₁₄H₂₂CIN₃O₂) dari jumlah tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoklopramida Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri, pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 2,0 dan 5,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan 2,7 g *natrium asetat P* dalam 600 ml air, tambahkan 400 ml *asetonitril P* dan 4 ml larutan *tetrametilamonium hidroksida P* dalam *metanol P* 25% dan campur. Atur pH hingga 6,5 dengan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoklopramida Hidroklorida BPFi*: larutkan dalam

asam fosfat 0,01 M hingga kadar metoklopramida hidroklorida anhidrat 9 mg per ml, gunakan sebagai larutan persediaan. Pipet 5 ml larutan persediaan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda, gunakan sebagai *Larutan baku* dengan kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFi* anhidrat 180 µg per ml (setara dengan lebih kurang 160 µg metoklopramida anhidrat per ml).

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 125 mg *benzensulfonamida P* masukkan ke dalam labu tentukur 25- ml, tambahkan 15 ml *metanol P* dan kocok hingga larut. Encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ini dan 5 ml larutan persediaan yang digunakan untuk membuat *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan yang setara lebih kurang 4 mg metoklopramida, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar dalam Injeksi Metoklopramida*. Waktu retensi relatif benzensulfonamida dan metoklopramida masing-masing adalah lebih kurang 0,2 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, C₁₄H₂₂CIN₃O₂, per ml larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$25\left(\frac{299,80}{336,26}\right)\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

299,80 dan 336,26 berturut-turut adalah bobot molekul metoklopramida dan metoklopramida hidroklorida anhidrat; *C* adalah kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFi* anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume larutan oral dalam ml dan *r_u* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak metoklopramida *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, di tempat sejuk, hindari pembekuan.

TABLET METOKLOPRAMIDA HIDROKLORIDA

Metoclopramide Hydrochloride Tablet

Tablet Metoklopramida Hidroklorida mengandung Metoklopramida Hidroklorida, C₁₄H₂₂CIN₃O₂.HCL.H₂O, setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoklopramida Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku* seperti pada *Penetapan kadar*.

B. Timbang sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 50 mg metoklopramida, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 5 ml air, kocok dan saring. Ke dalam filtrat tambahkan 5 ml larutan *p-dimetilaminobenzaldehida P* dalam larutan *asam klorida 1 N* (1 dalam 100); terjadi warna kuning jingga.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml air.

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan aliquot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi uji* dan serapan larutan baku *Metoklopramida Hidroklorida BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 309 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam injeksi Metoklopramida*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg metoklopramida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 70 ml *asam fosfat 0,01 M* dan sonikasi selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu kamar, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring 0,45 µm, buat filtrat pertama. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar Injeksi Metoklopramida*. Hitung jumlah dalam mg $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

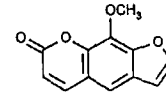
$$C \left(\frac{299,80}{336,26} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

299,80 dan 336,26 berturut-turut adalah bobot molekul metoklopramida dan metoklopramida hidroklorida anhidrat; C adalah kadar *metoklopramida hidroklorida BPFi* dalam bentuk anhidrat dalam µg per ml *Larutan baku*; r_u dan r_s , berturut-turut adalah respons puncak metoklopramida *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METOKSALEN

Methoxalen



9-Metoksi-7H-furo[3,2-g][1]benzopiran-7-on [298-81-7]

$C_{12}H_8O_4$

BM 216,19

Metoksalen mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_8O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat. [*Perhatian Hindarkan kontak dengan kulit*]

Pemerian Hablur berbentuk jarum halus; putih sampai krem; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam etanol mendidih, dalam aseton, dalam asam asetat, dalam propilen glikol dan dalam benzen; agak sukar larut dalam air mendidih dan dalam eter.

Baku pembanding *Metoksalen BPFi*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air dengan titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metoksalen BPFi*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 143° dan 148°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpi.

Cemaran kromatografi Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *benzen P-etil asetat P* (9:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Enceran larutan uji Pipet 1 ml *Larutan uji*, encerkan dengan *kloroform P* hingga 100,0 ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* pada jarak lebih kurang 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi campuran

silika gel P setebal 0,25 mm. Keringkan lempeng pada 105° selama 30 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi Fase gerak tanpa penjuenuhan sebelumnya, biarkan merambat hingga lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan menguap, amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: bercak lain selain bercak utama pada kromatogram Larutan uji tidak lebih intensif dari bercak pada kromatogram Enceran larutan uji.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat larutan asetonitril P dalam air (35 dalam 100). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah trioksalen, larutkan dalam etanol P hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Metoksalen BPF1, larutkan dalam etanol P hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml Larutan baku internal, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda, diperoleh Larutan baku dengan kadar lebih kurang 4 µg Metoksalen BPF1 per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm sebelum digunakan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, lakukan seperti tertera pada Larutan baku.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 4,0 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. Waktu retensi relatif trioksalen dan metoksalen berturut-turut lebih kurang 2,1 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, metoksalen, C₁₂H₈O₄, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

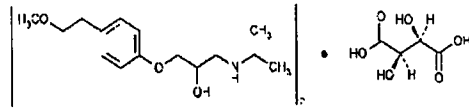
$$5C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar Metoksalen BPF1 dalam µg per ml Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metoksalen terhadap baku internal dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

METOPROLOL TARTRAT

Metoprolol Tartrate



Garam 1-(Isopropilamino)-3-[p-(2-metoksietil) fenoksi]-2-propanol (2:1) dekstro-tartrat [56392-17-7]
(C₁₅H₂₅NO₃)₂.C₄H₆O₆ BM 684,81

Metoprolol Tartrat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% (C₁₅H₂₅NO₃)₂.C₄H₆O₆, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam metilen klorida, dalam kloroform dan dalam etanol; sukar larut dalam aseton; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding Metoprolol Tartrat BPF1; simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam minyak mineral P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Metoprolol Tartrat BPF1.

Rotasi jenis <1081> Antara +6,5° dan +10,5°; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan dengan kadar 20 mg per ml.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran kloroform P-metanol P-amonium hidoksida P (80:15:2), jenuhkan bejana kromatografi selama 1,5 jam.

Penampak bercak Buat larutan kalium iodida P (1 dalam 100) dan larutan kanji (gerus 3 g dalam 10 ml air dingin, tambahkan ke dalam 90 ml air mendidih disertai pengadukan). Sebelum digunakan, campur masing-masing 10 ml larutan dengan 3 ml etanol P.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Metoprolol Tartrat BPF1, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dalam metanol P hingga kadar masing-masing 1,0 mg; 0,5 mg; 0,2 mg; dan 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl masing-masing kadar *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dalam lemari asam dengan aliran udara panas hingga bau amoniak hilang (selama lebih kurang 45 menit). Masukkan gelas piala berisi 0,5 g *kalium permanganat P* ke dalam bejana dan tambahkan 5 ml *asam klorida 6 N*, biarkan tercapai kesetimbangan selama 5 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana selama 5 menit. Angkat lempeng, diamkan di udara mengalir selama 1 jam dan semprot dengan *Penampak bercak*. Jika terlihat bercak lain, selain bercak utama pada kromatogram *Larutan uji*, kadar masing-masing bercak dihitung dengan membandingkan terhadap bercak *Larutan baku*: dengan kadar 1,0 mg; 0,5 mg; 0,2 mg dan 0,1 mg per ml masing-masing sesuai dengan cemaran 1,0%; 0,5%; 0,2%; dan 0,1%. Persyaratan cemaran dipenuhi jika cemaran dalam *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 280 mg zat, larutkan dalam 20 ml *asam asetat glasial P* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel yang mengandung *asam asetat glasial P* yang dijenuhkan dengan *litium klorida P*, seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 34,24 mg $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya, simpan pada suhu 25° masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

TABLET METOPROLOL TARTRAT Metoprolol Tartrate Tablet

Tablet Metoprolol Tartrat mengandung Metoprolol Tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoprolol Tartrat BPFi*; simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Oksprenolol Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah bertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg metoprolol tartrat, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 25 ml air dan 4 ml larutan encer

amonium hidroksida P (1 dalam 3) dan ekstraksi dengan 20 ml *kloroform P*. Saring ekstrak kloroform melalui *natrium sulfat anhidrat P* yang telah dibilas dengan *kloroform P*. Uapkan kloroform hingga kering dan bekukan dalam lemari pembeku; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metoprolol Tartrat BPFi*.

B. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg metoprolol tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring sejumlah larutan ini melalui penyaring dengan porositas 1 µm atau lebih kecil: spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metoprolol Tartrat BPFi*.

C. Waktu retensi puncak metoprolol pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml cairan lambung buatan LP (tanpa enzim).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan serapan larutan baku *Metoprolol Tartrat BPFi* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) metoprolol, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pelarut Buat campuran *metanol P*- *asam klorida 0,1 N* (1:1).

Fase gerak Larutkan lebih kurang 961 mg *garam natrium asam 1-pentanasulfonat P* (monohidrat) dan 82 mg *natrium asetat anhidrat P* dalam campuran 550 ml *metanol P* dan 470 ml air. Tambahkan 0,57 ml *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPFi*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 1000 µg per ml.

Larutan baku Pipet 25 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Oksprenolol Hidroklorida BPFi*, larutkan dalam *Pelarut*

hingga kadar lebih kurang 720 µg per ml. Campur larutan ini dan *Larutan baku persediaan* (1:1).

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg metoprolol tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 30 ml *Pelarut*, kocok secara mekanik selama 30 menit, sonikasi selama 15 menit dan panaskan di atas tangas uap selama 10 menit. Diamkan larutan hingga dingin pada suhu ruang, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Sentrifus larutan ini dan masukkan 25,0 ml beningan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring sejumlah larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, buang beberapa ml filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 30 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif metoprolol dan oksprenolol masing-masing lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak metoprolol dan oksprenolol tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromtogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, metoprolol tartrat, (C₁₅H₂₅NO₃)₂.C₄H₆O₆, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

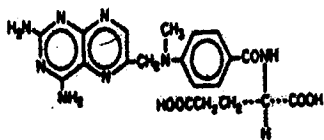
$$0,1C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Metoprolol Tartrat BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak metoprolol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METOTREKSAT

Methotrexate



Asam L-(+)-N-[p-[(2,4-diamino-6-pteridinil)-metil]metilamino)benzoil] glutamat [59-05-2]
C₂₀H₂₂N₈O₅ BM 454,44

Metotreksat adalah campuran asam 4-amino-10-metilfolat dan senyawa sejenis, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₀H₂₂N₈O₅ dihitung terhadap zat anhidrat. [Perhatian Hati-hati jangan sampai partikel metotreksat terhirup dan mengenai kulit.]

Pemerian Serbuk hablur; coklat jingga atau kuning.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter, sukar larut dalam *asam klorida 6 N*; mudah larut dalam larutan encer alkali hidroklorida dan karbonat.

Baku pembanding *Metotreksat BPFi*; higroskopis, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; lakukan penetapan *Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; simpan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kaliun bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metotreksat BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *asam klorida 0,1 N*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metotreksat BPFi*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 12,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +19 dan +24, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *natrium karbonat 0,05 M* yang mengandung 100 mg per 10 ml dalam tabung polarimeter 2 dm.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar pH 6,0, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metotreksat BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar 5 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam *Fase gerak* dengan sonikasi atau dikocok, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur [Catatan Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* dan biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari tiga kali waktu retensi metotreksat. Ukur responst puncak. Jumlah semua respons puncak selain puncak mototreksat tidak lebih dari 4 kali respons

puncak metotreksat Larutan baku (2,0%) dan tidak ada satupun respons puncak yang lebih besar dari respons puncak metotreksat dari Larutan baku (0,5%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan dapar pH 6,0 Buat campuran asam sitrat 0,1 M dan natrium fosfat dibasa 0,2 M (370:630), jika perlu atur pH dengan menambahkan asam sitrat 0,1 M atau natrium fosfat dibasa 0,1 M.

Fase gerak Buat campuran Larutan dapar pH 6,0 dan asetonitril P (90:60), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Metotreksat BPFi larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Larutan Kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Metotreksat BPFi dan asam folat P, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar masing-masing 0,1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 302 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif asam folat dan metotreksat masing-masing adalah lebih kurang 0,35 dan 1,0; resolusi, R, antara puncak asam folat dan metotreksat tidak kurang dari 8,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang metotreksat tidak lebih dari 2,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan uji dan Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg C₂₀H₂₂N₈O₅, dengan rumus:

$$0,25C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Metotreksat 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.

INJEKSI METOTREKSAT Methotrexate Injection

Injeksi Metotreksat adalah larutan steril Metotreksat dalam Air untuk injeksi, yang dibuat dengan penambahan natrium hidroksida P. Mengandung Metotreksat,

C₂₀H₂₂N₈O₅, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Metotreksat BPFi; [Catatan Zat ini sangat higroskopis.] Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di lemari pendingin. Endotoksin BPFi; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Encerkan jika perlu sejumlah volume injeksi setara dengan 25 mg metotreksat dengan air hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam klorida 0,1 N. Masukkan ke dalam tabung setrifuga 50 ml dan sentrifus. Tuang beningan, tambahkan 25 ml aseton P, kocok dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Keringkan endapan di udara: endapan memenuhi uji Identifikasi A pada Metotreksat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit Endotoksin FI per mg metotreksat natrium.

pH <1071> Antara 7,0 dan 9,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar pH 6,0, Fase gerak; Larutan kesesuaian sistem; Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Metotreksat.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg metotreksat, ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Metotreksat. Hitung jumlah dalam mg, metotreksat, C₂₀H₂₂N₈O₅, dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$250 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Metotreksat BPFi dalam mg per ml Larutan baku; V adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

TABLET METOTREKSAT Methotrexate Tablet

Tablet Metotreksat mengandung Metotreksat, $C_{20}H_{22}N_8O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Metotreksat BPFi; [Catatan Zat ini sangat higroskopis]. Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di lemari pendingin.

Identifikasi Larutkan 1 tablet dalam larutan asam klorida P (1 dalam 100). Saring larutan: spektrum serapan ultraviolet filtrat menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan 2,5 mg Metotreksat BPFi dalam 100 ml larutan asam klorida P (1 dalam 100).

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 ml asam klorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50rpm

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{22}N_8O_5$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan Media disolusi, dan serapan larutan baku Metotreksat BPFi dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 306 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{20}H_{22}N_8O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar pH 6,0, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Metotreksat.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg metotreksat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan lebih kurang 200 ml Fase gerak, larutkan dengan pengocok mekanik atau tangas ultrasonik, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Metotreksat. Hitung jumlah dalam mg metotreksat, $C_{20}H_{22}N_8O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$250C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

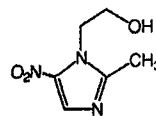
C adalah kadar Metotreksat BPFi dalam mg per ml Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika wadah dikemas dalam satu unit penggunaan, pada etiket harus tertera jumlah total metotreksat cukup untuk terapi selama seminggu.

METRONIDAZOL

Metronidazole



2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol [443-48-1]

$C_6H_9N_3O_3$

BM 171,15

Metronidazol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_6H_9N_3O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur tidak berbau atau serbuk hablur; putih hingga kuning pucat; stabil di udara, warna menjadi lebih gelap bila terpapar oleh cahaya.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam klorida (1 dalam 2); sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding Metronidazol BPFi; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. **Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFi** (2-metil-5 nitroimidazol); Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat sejuk.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Metronidazol BPFi.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti diperoleh pada Penetapan kadar.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 50 bpi.

Senyawa sejenis Masing-masing senyawa sejenis A tinidazol dan cemaran lain tidak lebih dari 0,1%; total

cemaran tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFi* dan *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak*, hingga kadar metronidazol dan senyawa sejenis A tinidazol berturut-turut lebih kurang 0,001 mg per ml dan 0,002 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Waktu retensi relatif tinidazol dan metronidazol berturut-turut lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A tinidazol dan metronidazol tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan metronidazol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang metronidazol dan senyawa sejenis A tinidazol masing-masing tidak lebih dari 6,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf; rekam kromatogram sekitar 30 menit dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A tinidazol dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar metronidazol dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A tinidazol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Metronidazol BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar metronidazol dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran hasil degradasi dalam *Larutan uji* dan *r_s* adalah respons puncak metronidazol dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air dan metanol P (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFi*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 319 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama dua kali waktu retensi metronidazol dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, metronidazol, C₆H₉N₃O₃ dalam zat dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_s}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_s} \right)$$

C_s adalah kadar *Metronidazol BPFi* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar metronidazol dalam mg per ml *Larutan uji*; *r_U* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak metronidazol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya dan pada suhu ruang terkendali.

INJEKSI METRONIDAZOL Metronidazole Injection

Injeksi Metronidazol adalah larutan steril, isotonis, dalam *Air untuk Injeksi* yang didapar, mengandung metronidazol, C₆H₉N₃O₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metronidazol BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFi*; [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam 14 hari, Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran kloroform P-metanol P-air-amonium hidroksida P (70:28:4:2).

Larutan baku Timbang sejumlah Metronidazol BPF1, larutkan hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f dari *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,35 unit Endotoksin FI per mg metronidazol.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat larutan 680 mg kalium fosfat monobasa P dalam 930 ml campuran air-metanol P (930:70), atur pH hingga 4,0±0,5 dengan penambahan asam fosfat 1 M, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg Metronidazol BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml yang berisi 2 ml air, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg metronidazol, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml yang berisi 2 ml metanol P, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 320 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih

dari 2,0 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, metronidazol, C₆H₉N₃O₃, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$125 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Metronidazol 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 metronidazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, kaca Tipe I atau Tipe II atau dalam wadah plastik yang sesuai, terlindung cahaya.

TABLET METRONIDAZOL Metronidazole Tablet

Tablet Metronidazol mengandung Metronidazol, C₆H₉N₃O₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Metronidazol BPF1; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Pada sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 300 mg metronidazol, tambahkan 20 ml larutan asam klorida P (1 dalam 100), kocok selama beberapa menit, saring; filtrat menunjukkan reaksi seperti pada *Uji B Identifikasi* dalam Metronidazol.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,1 N

Alat tipe I: 100 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah C₆H₉N₃O₃, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku Metronidazol BPF1 dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), metronidazol, C₆H₉N₃O₃, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman sediaan*.

Larutan uji Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 100 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100), kocok selama 30 menit. Encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Saring, buang 15 ml filtrat pertama. Encerkan secara kuantitatif dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Pipet 10 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFi* lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

Prosedur Ukur serapan secara spektrofotometri dalam sel 1-cm *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, menggunakan larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_6H_9N_3O_3$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah dalam mg metronidazol dalam tiap tablet seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Metronidazol BPFi* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar metronidazol dalam µg per ml *Larutan uji*; *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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-metanol P* (80:20), saring dan awaudarakan. Jila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFi*, larutan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan 10 tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P*, kocok secara mekanik selama 30 menit, atau sampai tablet hancur, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Diamkan larutan hingga bagian yang tidak larut mengendap. Pipet 5 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, dalam tiap tablet dengan rumus :

$$10C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

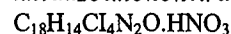
C adalah kadar *Metronidazol BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg metronidazol dalam tiap tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar metronidazol dalam mg per ml *Larutan uji* seperti tertera pada etiket dan pengenceran; *r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak metronidazol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

MIKONAZOL NITRAT

Miconazole Nitrate

1-[2,4-Dikloro-β-(2,4-diklorobenzil)oksi]fenetil imidazolmononitrat [22832-87-7]



BM 479,15

Mikonazol Nitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; berbau lemah. Melebur pada suhu 178° - 183° disertai penguraian.

Kelarutan Tidak larut dalam eter; sangat sukar larut dalam air dan dalam isopropanol; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam propilen glikol; agak sukar larut dalam metanol; larut dalam dimetilformamida; mudah larut dalam dimetilsulfoksida.

Baku pembanding *Mikonazol Nitrat BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang yang sama seperti pada *Mikonazol Nitrat BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 2500) dalam campuran *asam klorida 0,1 N-isopropanol P* (1:10) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mikonazol Nitrat BPFi*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,2%.

Kemurnian kromatografi Cemaran tidak lebih dari 0,25%.

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama 100 mg zat uji, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1), encerkan dengan pelarut yang sama hingga 10,0 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mikonazol Nitrat BPFi*, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1) hingga kadar 10 mg per ml.

Enceran larutan baku Encerkan *Larutan baku* dengan pelarut yang sama hingga kadar 25 µg per ml.

Fase gerak Campuran *n-heksan P-kloroform P-metanol P-amonium hidroklorida P* (60:30:10;1)

Prosedur Totolkan masing-masing 50 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* yang dibuat segar, biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot lempeng dengan larutan *iodum P* (1 dalam 20) dalam *kloroform P*: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama dari *Larutan baku*; dan tiap bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* mempunyai ukuran atau intensitas tidak lebih dari bercak utama dari *Enceran larutan baku*.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*

Fase gerak Buat campuran *toluen P-isopropanol P-amonium hidroksida P* (70:29:1) dalam bejana yang tidak dijenuhkan.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor.3, dilanjutkan penyemprotan dengan *hidrogen peroksida LP*. [Catatan Tutup lempeng kromatografi lapis tipis dengan lempeng kaca untuk memperlambat pemaparan bercak.]

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P*, dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektrode kalomel-kaca. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 47,92 mg $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

KRIM MIKONAZOL NITRAT **Miconazole Nitrate Cream**

Krim *Mikonazol Nitrat* mengandung *Mikonazol Nitrat*, $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mikonazol Nitrat BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram
Larutan uji sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Masukkan 10 ml *trietilamin P* ke dalam labu yang sesuai, encerkan dengan 1000 ml air, atur pH hingga lebih kurang 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (8:5:4:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mikonazol Nitrat BPFi* dan asam benzoat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,28 dan 0,02 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan 14 mg *mikonazol nitrat*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sonikasi dalam tangas air pada suhu 40° - 45°, hingga terdispersi sempurna. Dinginkan pada suhu ruang, saring melalui penyaring teflon dengan porositas 0,45 µm ke dalam vial KCKT.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm, dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R , antara *mikonazol nitrat* dan asam benzoat tidak kurang dari 13; efisiensi kolom puncak *mikonazol nitrat* tidak kurang dari 7500 lempeng teoritis; faktor ikutan *mikonazol nitrat* tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif *mikonazol nitrat* 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, *mikonazol nitrat*, $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Mikonazol Nitrat 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 tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup rapat. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan vaginal, pada etiket tertera *Krim Vaginal Mikonazol Nitrat*.

MINOSIKLIN HIDROKLORIDA
Minocyclin Hydrochloride



4,7-Bis(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12^a-oktahidro-3,10,12,12^a-tetrahidroksi-1,11-diokso-2-naftasana-karboksamida monohidroklorida [13614-98-7]
 $C_{23}H_{27}N_3O_7 \cdot HCl$ BM 493,94

Minosiklin Hidroklorida mengandung setara dengan tidak kurang dari 890 µg dan tidak lebih dari 950 µg $C_{23}H_{27}N_3O_7$, per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; kuning.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam larutan alkali hidroksida dan karbonat; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Minosiklin Hidroklorida BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 100 selama 2 jam dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Minosiklin Hidroklorida BPFi*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,5 lakukan penetapan menggunakan larutan yang setara dengan 10 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,3% dan 8,0%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Kemurnian kromatografi Hitung persentase luas tiap puncak (kecuali puncak pelarut) dari *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*: jika ada epiminosiklin mempunyai waktu retensi relatif lebih kurang 0,86 terhadap minosiklin, luasnya tidak lebih dari 1,2% dari luas total; dan jumlah luas puncak lain tidak lebih dari 2,0% dari luas total.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Fase gerak Buat campuran amonium oksalat 0,2 M-dimetilformamida P dinatrium etilen diamintetraasetat 0,1 M (550:250:200). Atur pH hingga antara 6,2 dan 6,5 untuk mendapatkan resolusi yang optimal dengan penambahan tetrabutylamonium hidroksida 0,4 M, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Minosiklin Hidroklorida BPFi*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 500 µg $C_{23}H_{27}N_3O_7$, per ml.

Larutan resolusi Buat larutan *Minosiklin Hidroklorida BPFi* dalam air hingga kadar 2 mg per ml. Pipet 5 ml ke dalam labu tentukur 25-ml, panaskan di atas tangas uap selama 60 menit, dinginkan. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji setara dengan lebih kurang 50 mg $C_{23}H_{27}N_3O_7$, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom pelindung 3 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 10 µm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,35, faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 6,2 dan tidak lebih dari 11,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*. Waktu retensi relatif lebih kurang 0,8 untuk epiminosiklin dan 1,0 untuk minosiklin, dan resolusi, R, antara puncak epiminosiklin dan minosiklin tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf; rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar minosiklin, $C_{23}H_{27}N_3O_7$ dalam µg per mg, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar minosiklin dalam μg per ml Larutan baku: W adalah bobot zat uji dalam mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

MINYAK ANIS

Minyak Adasmanis

Anise Oil

Minyak Anis adalah minyak atsiri yang diperoleh dengan penyulingan uap buah kering *Illicium verum* Hook.f. (Familia *Magnoliaceae*) atau buah masak kering *Pimpinella anisum* Linné (Familia *Umbelliferae*).

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna atau kuning pucat; terlihat bebas air; bau seperti bau buah hancur; rasa manis dan aromatik. Menghablur pada pendinginan.

Suhu beku <1101> Tidak lebih rendah dari 15° .

Rotasi optik <1081> $-2^\circ - +1^\circ$.

Indeks bias <1001> 1,553 - 1,560.

Kelarutan dalam etanol <461> Larut dalam 3 bagian volume etanol P 90% pada suhu ruang 20° : larutan menunjukkan opalesensi tidak lebih kuat dari opalesensi yang terjadi jika 0,5 ml perak nitrat 0,1 N ditambahkan pada campuran 0,5 ml natrium klorida 0,02 N dan 50 ml air.

Bobot per ml <991> 0,978 - 0,992.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terisi penuh, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih dari 25° . Jika menghablur, leburkan dan kocok sebelum digunakan.

MINYAK EUKALIPTI

Minyak Kayu Putih

Eucalyptus Oil

Minyak Eukalipti adalah minyak atrisi yang mengandung sineol diperoleh dengan destilasi uap dan rektifikasi dari daun segar atau ujung cabang segar dari berbagai spesies *Eucalyptus*. Spesies yang digunakan adalah *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus fruticetorum* F. von Muell. *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker dan *Eucalyptus smithii* R.T. Baker dan *Eucalyptus smithii* R.T. Baker (Familia *Myrtaceae*) Mengandung Sineol, $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$, tidak kurang dari 70,0% b/b.

Pemerian Cairan tidak berwarna atau kuning pucat; bau aromatis seperti kamfer; rasa menusuk seperti kamfer diikuti rasa dingin.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase Gerak Campuran toluen P-etil asetat P (90:10)

Prosedur Totolkan masing-masing 2 μl larutan dalam toluen P yang mengandung (1) zat uji 1%, dan (2) o-sineol P 1%, pada lempeng kromatografi silika gel G setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak, dan biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng dan biarkan menguap. Semprot lempeng dengan anisaldehida LP, menggunakan lebih kurang 10 ml untuk lempeng berukuran 200 mm x 200 mm. Panaskan pada suhu $100^\circ - 105^\circ$ selama 10 menit dan amati dalam cahaya biasa dan di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Pada pengamatan dengan cahaya biasa, kromatogram larutan (2) memberikan bercak cokelat gelap dari sineol di bagian tengah kromatogram. Pada pengamatan di bawah cahaya ultraviolet 366 nm, bercak menunjukkan fluoresensi cokelat. Bercak utama larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari sineol; tidak terjadi bercak cokelat karmin di bawah cahaya biasa pada sepertiga bagian atas kromatogram dan jika diamati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm tidak menunjukkan adanya bercak fluoresensi coklat kehijauan pada sepertiga bagian atas kromatogram yang menunjukkan adanya sitronelal. Bercak lain mungkin terlihat pada sepertiga bagian atas dan sepertiga bagian bawah kromatogram.

Rotasi optik <1081> $0^\circ - +10^\circ$.

Indeks bias <1001> 1,458 - 1,470.

Bobot per ml <991> 0,906 - 0,925.

Kelarutan dalam etanol <461> Larut dalam 5 bagian volume etanol P 70%.

Aldehida Masukkan 10 ml dalam tabung bersumbat kaca, berukuran 150 mm x 25 mm, tambahkan 5 ml toluen P dan 4 ml hidroksilamina hidroklorida LP, kocok kuat-kuat, dan segera titrasi dengan kalium hidroksida 0,5 N LV dalam etanol P 60% hingga warna merah berubah menjadi kuning. Lanjutkan pengocokan dan penetralan hingga warna kuning indikator stabil pada lapisan bawah setelah dikocok kuat selama 2 menit dan dibiarkan memisah; reaksi sempurna dalam lebih kurang 15 menit. Ulangi penetapan menggunakan 10 ml zat uji dan sebagai pembanding titik akhir, gunakan cairan yang sudah dititrasi pada penetapan pertama dengan penambahan 0,5 ml kalium hidroksida 0,5 N LV dalam etanol P 60%. Tidak lebih dari 2 ml kalium hidroksida 0,5 N LV dalam etanol P 60% dibutuhkan pada penetapan kedua.

Felandren Campur 1 ml dengan 2 ml asam asetat glasial P dan 5 ml eter minyak tanah P (jarak didih $40^\circ - 60^\circ$), tambahkan 2 ml larutan jenuh natrium nitrit P,

kocok hati-hati. Tidak terbentuk endapan hablur pada lapisan atas dalam waktu 1 jam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Sineol* <621>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terisi penuh, kedap udara, dan simpan pada suhu tidak lebih dari 25°.

MINYAK IKAN

Cod Liver Oil

Minyak Ikan adalah minyak lemak hasil destearisasi sebagian dari minyak lemak hati segar *Gadus morrhua* Linné, dan spesies lain dari familia *Gadidae*. Mengandung tidak kurang dari 255 µg (850 unit FI) vitamin A dan tidak kurang dari 2,125 µg (85 unit FI) vitamin D per g minyak ikan. Minyak ikan dapat ditambah penyedap tunggal atau campuran penyedap yang sesuai tidak lebih dari 1%.

Pemerian Cairan minyak; encer, berbau khas; tidak tengik; rasa dan bau seperti ikan.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol; mudah larut dalam eter, dalam kloroform, dalam karbon disulfida dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Kolekalsiferol BPF1*; simpan di tempat dingin, terlindung cahaya. Biarkan mencapai suhu ruang sebelum ampul dibuka. Gunakan dengan segera dan buang sisa yang tidak digunakan.

Identifikasi vitamin A Pada 1 ml larutan (1 dalam 40) dalam *kloroform P*, tambahkan 10 ml *antimon(III) klorida LP*: segera terjadi warna biru.

Bobot jenis <981> Antara 0,918 dan 0,927.

Warna Jika diamati dalam bobot spesimen dari kaca tidak berwarna, berbentuk silindris panjang, dengan kapasitas lebih kurang 120 ml: warna tidak lebih intensif dari campuran 11 ml *kobalt(II) klorida LK*, 76 ml *besi(III) klorida LK* dan 33 ml air, menggunakan botol sejenis dengan diameter yang sama.

Minyak ikan tidak terdestearisasi Masukkan zat uji ke dalam botol yang sama seperti pada penetapan *Warna* pada suhu antara 23° dan 28°, tutup, rendam botol dalam campuran es dan air selama 3 jam: minyak tetap jernih dan tidak terbentuk endapan stearin.

Zat tidak tersabunkan Tidak lebih dari 1,30%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan asam Lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>. Campur 15 ml *etanol P*

dengan 15 ml *eter P*, tambahkan 5 tetes *fenolftalein LP* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N*. Larutkan 2,0 g minyak dalam campuran di atas, didihkan perlahan-lahan dengan kondensor refluks selama 10 menit. Dinginkan dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga terjadi warna merah muda yang stabil setelah dikocok selama 30 detik diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N*.

Bilangan iodum Antara 145 dan 180; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 180 dan 192; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>. Jika digunakan *karbon dioksida P* sebagai pengawet, biarkan zat uji pada kaca arloji dalam desikator hampa udara selama 24 jam sebelum ditimbang untuk penetapan.

Penetapan kadar vitamin A Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Akserofol* <511>, menggunakan 500 mg - 1 g yang ditimbang saksama.

Penetapan kadar kalsiferol Lakukan penetapan dengan *Metode biologi* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kalsiferol* <561>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dapat digunakan botol atau wadah lain yang telah dikeluarkan udaranya dengan cara hampa udara atau dialiri gas inert.

MINYAK JARAK

Castor Oil

Minyak Jarak adalah minyak lemak yang diperoleh dari biji *Ricinus communis* Linné (Familia *Euphorbiaceae*), tidak mengandung bahan tambahan.

Pemerian Cairan kental; transparan, kuning pucat atau hampir tidak berwarna; bau lemah, bebas dari bau asing dan tengik; rasa khas.

Kelarutan Larut dalam etanol; dapat bercampur dengan etanol mutlak, dengan asam asetat glasial, dengan kloroform dan dengan eter.

Bobot jenis <981> Antara 0,957 dan 0,961.

Perbedaan dari kebanyakan minyak lemak lain Hanya larut sebagian dalam *heksan P* (perbedaan dari kebanyakan minyak lemak lain), tetapi menghasilkan cairan jernih dengan sejumlah volume yang sama *etanol P*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpi.

Asam lemak bebas Untuk menetralkan 10 g dibutuhkan tidak lebih dari 3,5 ml *natrium hidroksida 0,1 N*; lakukan

penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491> menggunakan 10 g.

Bilangan hidroksil Antara 160 dan 168; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml bersumbat kaca, tambahkan 5,0 ml campuran segar *anhidrida asetat P-piridin P* (1:3), dan goyang hingga tercampur. Refluks di atas tangas uap selama 1 jam. Tambahkan 10 ml air lewat pendingin, goyang hingga tercampur, panaskan lagi di atas tangas uap selama 10 menit, dan biarkan dingin hingga suhu ruang. Tambahkan lewat pendingin 15 ml *n-butanol P* yang telah dinetralkan terhadap *fenolftalein LP*, angkat pendingin, dan cuci ujung pendingin dan tepi labu Erlenmeyer dengan 10 ml *n-butanol P* yang telah dinetralkan. Tambahkan 1 ml *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV* hingga warna merah muda lemah. Lakukan penetapan blangko menggunakan 5,0 ml campuran *anhidrida asetat P-piridin P*. Untuk menetapkan jumlah asam bebas dalam minyak jarak, timbang saksama 10 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 10 ml *piridin P* yang telah dinetralkan dengan *fenolftalein LP*, goyang hingga campur, tambahkan 1 ml *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV* hingga warna merah muda lemah. Hitung bilangan hidroksil dengan rumus:

$$\frac{56,1N \left(A + \frac{BW}{D} - C \right)}{W}$$

N adalah normalitas larutan kalium hidroksida etanol; *A* adalah volume dalam ml *kalium hidroksida etanol 0,5 N* yang digunakan pada titrasi blangko; *B* adalah volume dalam ml yang digunakan pada titrasi asam bebas, *W* adalah bobot dalam g dari zat uji; *D* adalah bobot dalam g zat uji yang digunakan pada titrasi asam bebas; *C* adalah volume dalam ml yang digunakan pada titrasi zat uji.

Bilangan iodum Antara 83 dan 88; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 176 dan 182; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dan hindarkan dari panas berlebihan.

MINYAK MINERAL

Mineral Oil

Minyak Mineral adalah campuran hidrokarbon cair yang diperoleh dari minyak tanah. Dapat mengandung bahan penstabil yang sesuai.

Pemerian Cairan berminyak, jernih, tidak berwarna, bebas atau praktis bebas dari fluoresensi. Dalam keadaan dingin tidak berbau, tidak berasa dan jika dipanaskan berbau minyak tanah lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam minyak menguap; dapat bercampur dengan minyak lemak; tidak bercampur dengan minyak jarak.

Bobot jenis <981> Antara 0,845 dan 0,905.

Kekentalan <1051> Kekentalan kinematik tidak kurang dari 34,5 sentistokes pada suhu 40,0°.

Keasaman-kebasaan Didihkan 10 ml dengan 10 ml *etanol P*; etanol bereaksi netral terhadap kertas *lakmus P* basah.

Zat mudah terarangkan Masukkan 5 ml ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca yang telah dicuci dengan campuran pencuci asam kromat (seperti tertera pada *Pencucian Peralatan Kaca* <1331>), kemudian bilas dengan air dan keringkan. Tambahkan 5 ml asam sulfat yang mengandung 94,5% - 94,9% H_2SO_4 , dan panaskan dalam tangas air mendidih selama 10 menit. Setelah tabung reaksi dalam tangas air selama 30 detik, segera angkat tabung dan kocok kuat vertikal tiga kali dengan amplitudo lebih kurang 12,5 cm, sambil memegang sumbat tabung. Ulangi pengocokan setiap 30 detik dan jangan mengeluarkan tabung dari tangas air lebih dari 3 detik setiap kali pengocokan. Setelah 10 menit pemanasan dalam tangas air, angkat tabung; minyak dapat menjadi berkabut tetapi tetap tidak berwarna, atau sedikit merah muda atau kuning, dan warna bagian asam sulfat tidak lebih tua dari warna baku yang dibuat dengan mencampur dalam tabung reaksi yang sama masing-masing 3 ml *besi(III) klorida LK*, 1,5 ml *kobalt(II) klorida LK* dan 0,5 ml *tembaga(II) sulfat LK*, campuran ini dilapisi dengan 5 ml minyak mineral, seperti tertera pada *Uji Zat Mudah Terarangkan* <411>.

Batas senyawa polinuklir

Metil sulfoksida Gunakan metil sulfoksida yang mempunyai serapan tidak lebih dari 1,0 pada 264 nm dan tidak ada puncak lain sampai pada daerah 350 nm, menggunakan air sebagai pembanding.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *naftalena P*, larutkan dalam *isooktana P* hingga kadar 7,0 µg per ml. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm, menggunakan *isooktana P* sebagai blangko.

Prosedur Masukkan 25,0 ml minyak mineral dan 25,0 ml *n-heksan P* ke dalam corong pisah 125 ml, campur [Catatan Gunakan *n-heksan* yang telah dicuci dengan mengocok dua kali dengan metil sulfoksida *P*, tiap kali dengan seperlima volume metil sulfoksida. Tidak boleh menggunakan pelincir selain air pada kran, atau gunakan corong pisah dengan kran polimer yang sesuai.] tambahkan 5,0 ml metil sulfoksida *P* dan kocok kuat selama 1 menit. Diamkan hingga lapisan bawah jernih dan pindahkan lapisan bawah ke dalam corong pisah 125 ml lain, tambahkan 2 ml *n-heksan P* dan kocok kuat. Pisahkan

lapisan bawah dan ukur serapan dalam rentang panjang gelombang 260 - 350 nm, menggunakan blangko *metilsulfoksida P* yang sebelumnya telah dikocok kuat selama 1 menit dengan *n-heksan P* dengan perbandingan 5 ml *metil sulfoksida P* dan 25 ml *n-heksan P*. Serapan pada rentang panjang gelombang tersebut tidak lebih besar dari sepertiga dari serapan *Larutan baku* pada 275 nm.

Parafin padat Keringkan minyak mineral pada suhu 105° selama 2 jam dalam gelas piala, dinginkan hingga suhu ruang di atas silika gel dalam desikator. Masukkan ke dalam botol contoh minyak berbentuk silinder tinggi dari kaca tidak berwarna dengan volume lebih kurang 120 ml. Tutup botol, dan celupkan dalam campuran es dan air selama 4 jam, minyak cukup jernih, hingga garis hitam selebar 0,5 mm pada latar belakang putih, yang diletakkan vertikal di belakang botol akan terlihat jelas.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MINYAK PERMEN Peppermint Oil

Minyak Permen adalah minyak atsiri yang diperoleh dengan destilasi uap dari bagian di atas tanah tanaman berbunga *Mentha piperita* Linné (Familia *Labiatae*) yang segar, dimurnikan dengan cara destilasi dan tidak didementolisasi sebagian ataupun keseluruhan. Mengandung tidak kurang dari 5,0% ester dihitung sebagai mentil asetat ($C_{12}H_{22}O_2$) dan tidak kurang dari 50,0% mentol total, $C_{10}H_{20}O$, sebagai mentol bebas dan sebagai ester.

Pemerian Cairan tidak berwarna atau kuning pucat, bau khas kuat menusuk; rasa pedas diikuti rasa dingin jika udara dihirup melalui mulut.

Kelarutan dalam etanol 70% Satu bagian volume dilarutkan dalam 3 bagian volume etanol 70%; tidak terjadi opalesensi.

Identifikasi Dalam tabung reaksi kering, campur 6 tetes dengan 5 ml larutan *asam nitrat P* (1 dalam 300) dalam *asam asetat glasial P*, masukkan tabung ke dalam gelas piala berisi air mendidih; dalam waktu 5 menit cairan berwarna biru, yang pada pemanasan lebih lanjut berwarna lebih tua dan menunjukkan fluoresensi warna tembaga yang akan memudar dan meninggalkan cairan berwarna kuning keemasan.

Bobot jenis <981> Antara 0,896 dan 0,908.

Rotasi optik <1081> Antara -18° dan -32° dalam tabung 100 mm.

Indeks bias <1001> Antara 1,495 dan 1,465; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 40 bpi.

Dimetil sulfida Destilasi sejumlah 25 ml hingga diperoleh lebih kurang 1 ml destilat, tampung hati-hati destilat pada permukaan 5 ml *raksa(II) klorida LP* dalam tabung reaksi; tidak terbentuk lapisan warna putih pada daerah kontak dalam 1 menit.

Penetapan kadar ester total Timbang saksama lebih kurang 10 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 10 ml *etanol netral P* yang tidak dinetralkan dan 2 tetes *fenolftalein LP*, kemudian tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida 0,1 N* hingga timbul warna merah muda lemah. Tambahkan 25,0 ml *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV*, refluks di atas tangas air mendidih selama 1 jam. Biarkan dingin, tambahkan 20 ml air dan *fenolftalein LP*, titrasi kelebihan basa dengan *asam klorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko, dengan mengabaikan *natrium hidroksida 0,1 N* seperti tertera pada *Titration residual* dalam *Titrimetri* <711>.

Tiap ml *kalium hidroksida etanol 0,5 N*
setara dengan 99,15 mg ester total
dihitung sebagai metil asetat ($C_{12}H_{22}O_2$)

Penetapan kadar mentol total Pipet 10 ml ke dalam labu asetilasi 100 ml, tambahkan 10 ml *anhidrida asetat P* dan 1 g *natrium asetat anhidrida P*. Dididihkan campuran perlahan-lahan selama tepat 1 jam, dinginkan, lepaskan kondensor, pindahkan campuran ke corong pisah kecil, bilas labu asetilasi tiga kali, tiap kali dengan 5 ml air hangat, masukkan air bilasan ke dalam corong pisah. Bila cairan sudah terpisah sempurna, buang fase air, cuci minyak yang tertinggal beberapa kali dengan *natrium karbonat LP* yang diencerkan dengan air sama banyak, hingga cucian terakhir bereaksi basa terhadap *fenolftalein LP*. Keringkan minyak dengan *natrium sulfat anhidrat P* dan saring. Pipet 5 ml minyak yang sudah terasetilasi ke dalam labu Erlenmeyer 100 ml yang telah ditara, dan timbang. Tambahkan 50,0 ml *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV*, refluks di atas uap selama tepat 1 jam. Biarkan campuran dingin, tambahkan 10 tetes *fenolftalein LP*, titrasi kelebihan basa dengan *asam klorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titration residual* dalam *Titrimetri* <711>. Hitung persentase mentol total dengan rumus:

$$7,813 A \left(\frac{1 - 0,0021 E}{B - 0,021 A} \right)$$

A adalah hasil yang diperoleh dari pengurangan ml *asam klorida 0,5 N* yang diperlukan pada titrasi di atas dari ml *asam klorida 0,5 N* yang diperlukan pada titrasi blangko; *E* adalah persentase ester dihitung sebagai mentil asetat ($C_{12}H_{22}O_2$); *B* adalah bobot minyak terasetilasi yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari panas berlebih.

MINYAK ZAITUN **Olive Oil**

Minyak Zaitun adalah minyak lemak yang diperoleh dari buah masak *Olea europaea* Linné (Familia *Oleaceae*).

Pemerian Minyak kuning pucat atau kuning kehijauan terang; bau dan rasa khas lemah dengan rasa ikutan agak pedas.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol; bercampur dengan eter, dengan kloroform dan dengan karbon disulfida.

Bobot jenis <981> Antara 0,910 dan 0,915.

Logam Berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Minyak biji kapas Ke dalam tabung reaksi masukkan 5 ml, tambahkan 5 ml campuran volume yang sama *amil alkohol P* dan larutan *belerang P* dalam *karbon disulfida P* (1 dalam 100) hangatkan campuran hati-hati untuk menghilangkan karbon disulfida, celupkan tabung reaksi hingga sepertiga bagian tabung masukkan ke dalam larutan jenuh natrium klorida mendidih selama 2 jam: tidak boleh terjadi warna kemerahan.

Minyak kacang Sabunkan 10 g dengan merefluks selama 1 jam dengan 80 ml *kalium etanol LP*. Tambahkan *fenolfialein LP*, netralkan dengan *asam asetat 1 N* dan cuci larutan ke dalam labu Erlenmeyer yang berisi 120 ml *timbang asetat LP* mendidih. Didihkan campuran selama 1 menit, dinginkan dengan mencelupkan labu ke dalam air dingin, sering-sering putar isi labu untuk melepaskan endapan yang menempel pada dinding labu. Dekantasi cairan, cuci endapan dengan air dingin untuk menghilangkan kelebihan *timbang asetat* kemudian cuci dengan *etanol P* 90%. Tambahkan 100 ml *eter P*, sumbat labu, diamkan hingga endapan terpisah. Refluks selama 5 menit, dinginkan hingga lebih kurang 15° dan diamkan semalam. Saring, dan cuci endapan dengan *eter P*. Pindahkan endapan ke dalam corong pisah 500 ml dengan semprotan *eter P*, kemudian menjelang akhir, semprot dengan *asam klorida 3 N*, jika ada endapan yang menempel pada kertas saring. Tambahkan *asam klorida 3 N* secukupnya hingga total lapisan asam lebih kurang 100 ml dan tambahkan *eter P* secukupnya hingga lapisan eter 100 ml. Kocok campuran kuat-kuat selama beberapa menit, biarkan lapisan terpisah, buang lapisan asam dan cuci lapisan eter satu kali dengan 50 ml *asam klorida 3 N* dan terakhir dengan air beberapa kali sampai air cucian terakhir tidak bereaksi asam terhadap *jingga metil LP*. Pindahkan larutan eter ke dalam labu kering, uapkan eter, tambahkan sedikit *etanol mutlak P*, uapkan di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dari asam lemak kering dengan menghangatkan dengan 60 ml *etanol P*

90%, dinginkan perlahan-lahan hingga 15° sambil sering-sering dikocok, diamkan pada suhu 15° selama 30 menit: tidak terbentuk hablur yang memisah dari larutan.

Minyak wijen Campurkan 10 ml dengan 10 ml *asam klorida P*, tambahkan 0,1 ml larutan *furfural P* dalam *etanol P* (1 dalam 50) kocok kuat-kuat selama 15 detik: tidak terjadi warna merah muda hingga merah tua pada lapisan asam bila emulsi pecah. Jika terjadi warna pada lapisan asam, tambahkan 10 ml air dan kocok lagi kuat-kuat: jika tidak ada minyak wijen warna merah muda akan melemah.

Minyak biji teh ke dalam tabung reaksi kering 150 mm x 18 mm masukkan berturut-turut 0,8 ml *anhidrida asetat P*, 1,5 ml *kloroform P* dan 0,2 ml *asam sulfat P*, campur dan dinginkan dalam tangas air hingga suhu 25°. Tambahkan lebih kurang 200 mg minyak zaitun (lebih kurang 7 tetes), campurkan dan dinginkan hingga suhu 25°. Bila larutan berkabut tambahkan *anhidrida asetat P*, tetes demi tetes, kocok pada setiap penambahan sampai larutan tiba-tiba jernih. Biarkan campuran dalam tangas air selama 5 menit: terjadi warna hijau baik oleh sinar yang dipantulkan maupun sinar yang ditransmisikan. Tambahkan 10 ml *eter mutlak P* dan campur dengan membalikkan tabung: warna hijau semula menghilang dan berubah menjadi abu-abu kecoklatan. (Sebelum pengenceran dengan eter, adanya minyak biji teh akan menyebabkan terjadinya warna cokelat dengan sinar yang diteruskan dan setelah pengenceran terjadi warna merah yang cepat hilang).

Suhu pemadatan asam lemak Campuran asam lemak kering akan memadat antara 17° dan 26°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

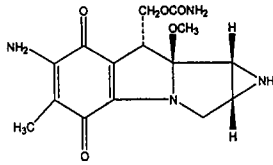
Bilangan asam Asam lemak bebas dalam 10 g memerlukan tidak lebih dari 5 ml *natrium hidroksida 0,10 N*, untuk netralisasi, lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan iodum Antara 79 dan 88; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 190 dan 195; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari panas berlebih.

MITOMISIN
Mitomycin



Mitomisin C [50-07-7]
C₁₅H₁₈N₄O₅

BM 334,33

Mitomisin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg C₁₅H₁₈N₄O₅, per mg

Pemerian Serbuk hablur; biru ungu.

Kelarutan Sedikit larut dalam air; larut dalam etanol, dalam aseton, dalam butil asetat dan dalam sikloheksanon.

Baku pembanding *Mitomisin BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mitomisin BPFi*.

B. Timbang saksama lebih kurang 25 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 50 ml, larutkan dengan *metanol P* sampai tanda. Encerkan sejumlah larutan ini dengan *metanol P* hingga kadar 0,005 mg per ml. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mitomisin BPFi*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 357 nm tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% *Mitomisin BPFi*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0° dan 8,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per ml.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0% menggunakan pelarut campuran karbon tetraklorida *P*-kloroform *P*-*metanol P* (2:2:1) sebagai pengganti *metanol P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,54 g amonium asetat *P* dalam 250 ml *metanol P*; tambahkan 5,0 ml asam asetat 0,83 *N* dan air hingga 1000 ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mitomisin BPFi* dan larutkan dalam *N,N*-dimetilasetamida *P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah *Mitomisin BPFi* dan 3-otoksi-4-hidroksibenzaldehida dalam *N,N*-dimetilasetamida *P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg dan 7,5 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg dan masukkan dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dalam *N,N*-dimetilasetamida *P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Kromatografi cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 365 nm dan kolom 30 cm x 4 mm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak mitomisin dan 3-otoksi-4-hidroksibenzaldehida tidak kurang dari 1,8. Waktu retensi relatif mitomisin dan 3-etoksi-4-hidroksi benzaldehida berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: faktor ikutan* puncak mitomisin tidak lebih dari 1,3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur [Catatan Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak] 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, mitomisin, C₁₅H₁₈N₄O₅, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Mitomisin 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.

MITOMISIN UNTUK INJEKSI
Mitomycin for injection

Mitomisin untuk Injeksi adalah campuran kering Mitomisin dan Manitol. Mengandung Mitomisin, C₁₅H₁₈N₄O₅, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mitomisin BPFi*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan *Endotoksin BPFi*; [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam 14 hari,

Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl larutan dalam air yang mengandung (1) zat uji 1 mg per ml dan (2) *Mitomisin BPFi* 1 mg per ml pada jarak 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan fase gerak *butanol P-asam asetat glasial P-air* (4:2:1). Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* (1 dalam 100) dalam *etanol P*. Panaskan lempeng dalam oven pada suhu 110° selama 15 menit, dan amati kromatogram, mitomisin tampak sebagai bercak berwarna merah muda; harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari (2).

Zat hipotensif <191> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1,0 ml per kg yang mengandung 0,05 mg mitomisin $C_{15}H_{18}N_4O_5$, per ml dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% steril.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 10,0 unit Endotoksin FI per mg mitomisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang telah dikonstruksi seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5%.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Mitomisin*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume *N,N-dimetilasetamida P*, tambahkan ke dalam satu wadah mitomisin untuk injeksi hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

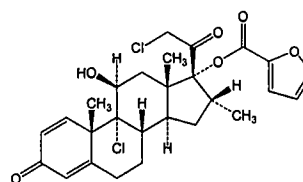
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg mitomisin, $C_{15}H_{18}N_4O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$C \left(\frac{L}{D} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Mitomisin BPFi* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg mitomisin dalam wadah yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar mitomisin 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 untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung cahaya.

MOMETASON FUROAT Mometasone Furoate



9,21-Dikloro-11β,17-dihidroksi-16α-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 BPFi*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mometason Furoat BPFi*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Suhu lebur <1021> 220° dengan penguraian.

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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etilasetat P* (3:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mometason Furoat BPF*I 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 µl *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 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 tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-air* (65:35). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti 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 BPF*I, 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 tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,7 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif beklometason 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 µl) *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:

$$1000 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Mometason Furoat BPF*I dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak mometason furoat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

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 pembanding *Mometason Furoat BPF*I, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh dalam *Penetapan kadar*.

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etil asetat P* (3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Mometason Furoat BPF*I, 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.

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 tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Sistem kromatografi Lakukan seperti 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 BPF1*, 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 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 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

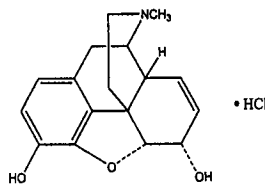
Hitung jumlah dalam mg mometason furoat, $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$75C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Mometason Furoat BPF1* 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.

MORFIN HIDROKLORIDA Morphine Hydrochloride



7,8-Didehidro-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-3,6-diol hidroklorida trihidrat

$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

BM 375,9

Anhidrat [52-26-6]

BM 321,80

Morfin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur mengkilap, berbentuk kubus tak berwarna, atau serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam 24 bagian air dan dalam 10 bagian etanol mendidih; praktis tidak larut dalam kloroform dan eter. Larut dalam 100 bagian etanol pada suhu 15°, larut dalam 50 bagian etanol pada suhu 10°.

Identifikasi

A. Spektrum serapan larutan zat 0,02% pada panjang gelombang 250 - 350 nm, menunjukkan maksimum hanya pada 285nm, serapan jenis pada 285 nm lebih kurang 41.

B. Spektrum serapan larutan zat 0,02% dalam *natrium hidroksida 0,1 N* pada panjang gelombang 265 nm sampai 350 nm, menunjukkan maksimum hanya pada 298 nm; serapan jenis pada 298 nm lebih kurang 70.

C. Pada 1 mg serbuk dalam cawan porselen, tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P* yang mengandung 0,05 ml *formaldehida LP*; terjadi warna ungu yang berubah menjadi lembayung.

D. Larutkan 5 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 0,15 ml larutan *kaliium heksasianoferat(III) P 1%* yang dibuat segar dan 0,05 ml larutan *besi(III) klorida heksahidrat P 10,5%*; segera terjadi warna biru.

E. Larutkan 5 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 1 ml *hidrogen peroksida LP*, 1 ml larutan *amonium hidroksida 6 N* dan 0,05 ml larutan *tembaga(II) sulfat P 4%*; terjadi warna merah.

F. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>, dan menunjukkan reaksi alkaloid.

Keasaman-kebasaan Pada 10 ml larutan 2% tambahkan 0,05 ml *merah metil LP*; diperlukan tidak lebih dari 0,2 ml *natrium hidroksida 0,02 N* atau 0,2 ml *asam klorida 0,02 N* untuk merubah warna larutan.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0%.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V6* atau *W6*; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0%.

Rotasi jenis <1081> -110° sampai -115°; lakukan penetapan menggunakan larutan 2%.

Mekonat Tidak lebih dari 0,2%. Pada 10 ml larutan 2% tambahkan 1 ml *asam klorida P* dan 0,1 ml larutan *besi(III) klorida heksahidrat P* 10,5%. Serapan pada panjang gelombang 480 nm tidak lebih dari 0,05, sebagai pembanding gunakan 10 ml air yang disiapkan dengan cara yang sama.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan (1) Larutkan 100 mg zat dalam campuran *etanol P-air* (1:1) hingga 10 ml

Larutan (2) Larutkan 50 mg *kodein fosfat P* dalam 5 ml larutan (1) dan encerkan 0,1 ml larutan ini dengan campuran *etanol P-air* (1:1) hingga 10 ml.

Fase gerak Campuran *etanol 70% P-toluen P-aseton P-amonium hidroksida P* (35:35:32,5:2,5).

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µl *Larutan (1)* dan *Larutan (2)* pada lempeng kromatografi silika gel G. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Angkat lempeng, keringkan dalam udara yang mengalir, semprot dengan *kalium iodobismutat asetat LP*, keringkan selama 15 menit dalam udara yang mengalir dan semprot dengan *hidrogen peroksida LP*. Bercak kodein berwarna abu-abu kebiruan, dan bercak morfin berwarna merah muda. Pada kromatogram *Larutan (1)* bercak yang setara dengan kodein tidak lebih intensif dari bercak kodein pada *Larutan (2)* dan bercak sekunder tidak lebih intensif dari bercak morfin yang dihasilkan dari *Larutan (2)*. Uji memenuhi syarat bila kromatogram dari *Larutan (2)* menunjukkan bercak kodein jelas terpisah dari bercak utama.

Susut pengeringan <1121> 12,0% - 15,0%; lakukan pengeringan pada suhu 130° hingga bobot tetap, menggunakan 500 mg zat.

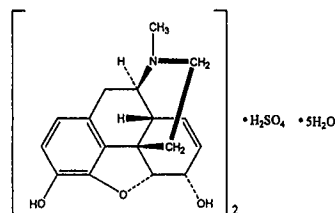
Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan residu penetapan *Susut pengeringan*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat, larutkan dalam 30 ml *asam asetat glasial P*, panaskan jika perlu. Dinginkan dan tambahkan 6 ml *raksa(II) asetat LP* dan *kristal violet LP* sebagai indikator, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 32,18 mg $C_{17}H_{19}NO_3.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

MORFIN SULFAT Morphine Sulphate



7,8-Didehidro-4,5 α -epoksi-17-metilforfinan-3,6 α diol sulfat (2:1) (*garam*) pentahidrat [6211-15-0]

$(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$

BM 758,83

Anhidrat [64-31-3]

BM 668,76

Morfin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur halus, bentuk kubik, putih; tidak berbau; di udara secara bertahap akan kehilangan air hidrat; menjadi gelap jika lama terpapar cahaya.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam air panas; sedikit larut dalam etanol, tetapi lebih banyak dalam etanol panas; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Morfin Sulfat BPF1* dalam bentuk pentahidrat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, kecuali jika dinyatakan dalam monografi. Tentukan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 145° selama 1 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Morfin Sulfat BPF1*.

B. Pada 1 mg zat dalam krus porselen atau cawan kecil, tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P* yang tiap ml mengandung 1 tetes *formaldehida LP*: segera terbentuk warna ungu dan segera berubah menjadi biru tua lembayung (perbedaan dengan *Kodein* yang segera membentuk warna lembayung biru dan *Hidromorfon* yang mula-mula memberikan warna kuning hingga coklat berubah menjadi merah muda dan kemudian merah keunguan).

B. Ke dalam larutan 5 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat P* dalam tabung reaksi, tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*; campur dan panaskan dalam air mendidih selama 2 menit terjadi warna biru dan bila ditambahkan 1 tetes *asam nitrat P*, warna segera berubah menjadi merah

cokelat gelap (*Kodein* dan *Etilmorfin* memberikan reaksi warna yang sama, tetapi *Hidromorfon* dan *Papaverin* tidak memberikan perubahan warna).

D. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -107° dan $-109,5^\circ$, dihitung terhadap zat anhidrat, lakukan penetapan menggunakan larutan yang setara dengan 200 mg per 10 ml.

Keasaman Larutkan 500 mg zat dalam 15 ml air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 NLV*: diperlukan tidak lebih dari 0,50 ml untuk menghasilkan warna kuning.

Air <1031> *Metode I* Antara 10,4% dan 13,4%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1% lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Klorida Ke dalam 10 ml larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N* dan 1 ml *perak nitrat LP*: tidak segera terbentuk endapan atau kekeruhan.

Garam amonium Panaskan 200 mg zat dengan 5 ml *natrium hidroksida 1 N* di atas tangas uap selama 1 menit: tidak terjadi bau amoniak.

Alkaloid asing Tidak lebih dari 1,5%; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,00 g zat dalam 10 ml *natrium hidroksida 1 N* dalam corong pisah, kocok tiga kali dengan *kloroform P* berturut-turut dengan 15 ml, 10 ml dan 10 ml, lewatkan larutan *kloroform* melalui penyaring kecil yang sebelumnya sudah dibasahi dengan *kloroform P*. Kocok kumpulan *kloroform* dengan 5 ml air, pisahkan lapisan *kloroform*, uapkan hati-hati di atas tangas uap hingga kering. Pada residu tambahkan 10,0 ml *asam sulfat 0,020 N* dan panaskan perlahan-lahan hingga larut. Dinginkan, tambahkan 2 tetes *merah metil LP* dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*; diperlukan tidak kurang dari 7,5 ml.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 730 mg *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 720 ml air, tambahkan 280 ml *metanol P* dan 10 ml *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Morfin Sulfat BPFi* larutkan dalam *Fase gerak* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,24 mg per ml. Buat larutan segar tiap hari.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Morfin Sulfat BPFi* dan *fenol P* dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,24 dan 0,15 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 24 mg larutkan dengan *Fase gerak* dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 284 nm dan kolom 30 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; faktor ikutan untuk morfin sulfat tidak lebih dari 2,0; resolusi, *R*, antara puncak fenol dan puncak morfin sulfat tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif fenol dan morfin sulfat masing-masing adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ l) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg morfin sulfat, $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Morfin Sulfat BPFi* anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku*, yang ditetapkan dari kadar *Morfin Sulfat BPFi* yang telah dikoreksi kadar airnya dengan penetapan kadar air secara titrimetri; 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.

INJEKSI MORFIN SULFAT Morphine Sulphate Injection

Injeksi Morfin Sulfat adalah larutan steril morfin sulfat dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung Morfin Sulfat, $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Injeksi untuk pemakaian intramuskular atau intravena dapat mengandung natrium klorida sebagai bahan pengatur tonisitas, antioksidan dan antimikroba yang sesuai. Injeksi untuk pemakaian intratekal atau epidural boleh mengandung natrium klorida sebagai bahan pengatur tonisitas, tetapi tidak mengandung bahan tambahan lain.

Baku pembanding *Morfin Sulfat BPFi* dalam bentuk pentahidrat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Tentukan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. *Endotoksin BPF1*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*. Totolkan masing-masing 20 µl larutan yang mengandung (1) zat uji 500 µg per ml (jika perlu encerkan sejumlah volume injeksi dengan *metanol P*) dan (2) *Morfin Sulfat BPF1* 500 µg per ml dalam campuran *metanol P*-air (1:1) pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi campuran fase gerak *aseton P-metanol P-amonium hidroksida P* (50:50:1) dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan bercak yang diperoleh dari larutan (2).

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 17,0 unit Endotoksin FI per mg morfin sulfat. Untuk pemakaian intratekal, tidak lebih dari 3,3 unit Endotoksin FI per mg morfin sulfat, menggunakan *Endotoksin BPF1* sebagai pembandingan.

pH <1071> Antara 2,5 dan 6,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi. Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Morfin Sulfat*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 24 mg morfin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Morfin Sulfat*. Hitung jumlah dalam mg, morfin sulfat, $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$, per ml injeksi dengan rumus:

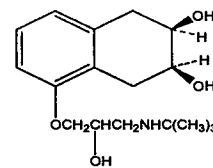
$$\left(\frac{758,83}{668,76}\right)\left(\frac{100C}{V}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

758,83 dan 668,76 berturut-turut adalah bobot molekul morfin sulfat pentahidrat dan morfin sulfat anhidrat, C adalah kadar morfin sulfat anhidrat dalam mg per ml *Larutan baku* yang telah dikoreksi kadar airnya dengan cara titrimetri; V adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; 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, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya. Penyimpanan dalam wadah dosis tunggal diberi etiket "bebas pengawet".

NADOLOL

Nadolol



1-(tert-Butilamino)-3-[(5,6,7,8-tetrahydro-cis-6,7-dihidroksi-1-naftil)oksi]-2-propanol [42200-33-9]

$C_{17}H_{27}NO_4$

BM 309,40

Nadolol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{17}H_{27}NO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol dan dalam metanol; larut dalam air pada pH 2; sukar larut dalam kloroform, dalam diklorometan, dalam isopropil alkohol dan dalam air (antara pH 7 dan 10); tidak larut dalam aseton, dalam benzen, dalam eter, dalam heksan dan dalam trikloroetan.

Baku pembandingan *Nadolol BPF1*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nadolol BPF1*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>Metode III Tidak lebih dari 30 bpj.

Komposisi rasemat Buat dispersi zat yang telah dikeringkan dalam *minyak mineral P*, atur ketebalan hingga serapan inframerah pada 6,3 µm antara 0,6±0,1.

Rekam spektrum serapan dari 6 - 9 μm , menggunakan *minyak mineral P* sebagai blangko. Hitung persentase rasemat A dengan rumus:

$$\left(\frac{50}{0,9}\right)\left(\frac{A_a}{A_b}\right)$$

0,9 adalah harga rata-rata (A_a/A_b) dalam campuran rasemat A dan B (1:1); A_a adalah serapan sebelum dikoreksi pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 7,90 μm , setara dengan rasemat A; A_b adalah serapan sebelum dikoreksi pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 8,00 μm , setara dengan rasemat B; kandungan rasemat A antara 40% dan 60%.

Kemurnian kromatografi Cemarannya tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran aseton P-kloroform P-amonium hidroksida 2 N (8:1:1)

Pelarut Campuran metanol P-kloroform P (1:1).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 10,0 ml *Pelarut*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nadolol BPFI*, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

[*Catatan Larutan baku ini hanya digunakan untuk identifikasi nadolol.*]

Prosedur Bagi lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, menjadi empat bagian sama besar, bagian pertama untuk *Larutan baku*, 2 bagian berikutnya untuk *Larutan uji* dan bagian terakhir untuk blangko. Totolkan dalam bentuk pita masing-masing 100 μl *Larutan baku*, dua kali 100 μl *Larutan uji* dan 100 μl *Pelarut* sebagai blangko. Keringkan dengan aliran udara dingin. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak pita di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Tetapkan letak bercak pita nadolol dengan membandingkan terhadap *Larutan baku*. Tandai bercak pita nadolol dan daerah cemarannya yang telah terpisah pada *Larutan uji*, juga daerah yang sejajar dengan larutan tersebut pada lempeng blangko. Kerok *silika gel P* masing-masing pada bercak pita nadolol pada setiap kromatogram dari *Larutan uji*, masukkan ke dalam masing-masing tabung sentrifuga 50-ml, demikian pula kerok silika gel dari daerah yang sejajar dengan bercak pita nadolol pada lempeng blangko, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml ke tiga. Kerok silika gel pada bercak pita gabungan cemarannya pada tiap lempeng dari *Larutan uji*, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml, demikian pula halnya, kerok *silika gel P* dari daerah yang sejajar dengan bercak pita nadolol pada lempeng blangko, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 ml ke enam. Tambahkan 30,0 ml *etanol P* ke dalam masing-masing 2 tabung yang berisi campuran kerokan nadolol dan tabung ke tiga yang berisi campuran kerokan blangko.

Tambahkan 10,0 ml *etanol P* ke dalam masing-masing 2 tabung yang berisi campuran kerokan cemarannya dan ke dalam tabung ke enam yang berisi kerokan blangko. Kocok selama 60 menit dan sentrifus, ukur serapan beningan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, menggunakan *etanol P* sebagai blangko. Hitung persentase cemarannya dengan rumus:

$$100\left(\frac{A_i}{A_i + 3A_u}\right)$$

A_i adalah serapan rata-rata dari cemarannya yang dikoreksi terhadap blangko; A_u adalah serapan rata-rata nadolol yang dikoreksi terhadap blangko.

Penetapan kadar

Titran asam perklorat Campur 8,5 ml *asam perklorat P* dengan 500 ml *asam asetat glasial P*, dinginkan, encerkan dengan *asam asetat glasial P* hingga 1000,0 ml. Lakukan pembakuan larutan ini seperti tertera pada pembuatan *asam perklorat 0,1 N LV* (dalam *asam asetat glasial P*) pada pembuatan *Larutan Volumetrik*.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 280 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 ml, tambahkan 100 ml *asam asetat glasial P* dan letakkan dalam tangas ultrasonik sampai larut sempurna. Tambahkan 2 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *Titran asam perklorat* sampai warna hijau zamrud. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 30,94 mg $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET NADOLOL

Nadolol Tablet

Tablet Nadolol mengandung Nadolol, $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembandingan *Nadolol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran aseton P-kloroform P-amonium hidroksida 2 N (8:1:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Nadolol BPFI* larutkan dalam *asam klorida 0,1 N* hingga kadar 5 mg per ml.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg nadolol ke dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 10 ml *asam klorida 0,1 N*, aduk selama 30 menit menggunakan pengaduk magnetik dan letakkan dalam tangas ultrasonik selama 30 menit. Sentrifus dan ambil beningan.

Prosedur Totolkan dalam bentuk pita masing-masing 100 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan fase gerak menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml asam klorida 0,01 N.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 50 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{27}NO_4$, yang terlarut dengan cara seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali *Fase gerak* dibuat dengan mencampur 560 ml *metanol P* dan 1440 ml air. Gunakan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan larutan baku *Nadolol BPFi* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 50 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) *nadolol*, $C_{17}H_{27}NO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campur 700 ml *metanol P* dan 1300 ml air yang mengandung 5,84 g *natrium klorida P* dan 1,0 ml asam klorida 0,1 N, saring dan awadarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nadolol BPFi* dan larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg *nadolol* dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 75 ml *Fase gerak*, letakkan di dalam tangas ultrasonik selama 15 menit, sesekali dikocok, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, saring atau sentrifus.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L16. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak *nadolol* tidak lebih dari 3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

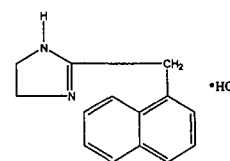
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *nadolol*, $C_{17}H_{27}NO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Nadolol 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.

NAFAZOLIN HIDROKLORIDA Naphazoline Hydrochloride



2-(1-Naftilmetil)-2-imidazolina monohidroklorida [550-99-2]

$C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$

BM 246,74

Nafazolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa pahit. Melebur pada suhu lebih kurang 255° disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Nafazolin Hidroklorida BPFi*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nafazolin Hidroklorida BPFi*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nafazolin Hidroklorida BPFi*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang yang serapan maksimum lebih kurang 280 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,6; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100) dalam *air bebas karbon dioksida P*; larutan jernih dan tidak berwarna.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut metanol P.

Larutan baku Gunakan pelarut metanol P.

Fase gerak Buat campuran metanol P-asam asetat glasial P-air (8:1:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 2.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama 3 g kalium fosfat monobasa P masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 800 ml air. Tambahkan 3 ml trietilamin P atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar*-asetonitril P (80:20) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Nafazolin Hidroklorida BPFi larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 25 cm x 4,0 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , tidak kurang dari 2,0; 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, nafazolin hidroklorida, $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

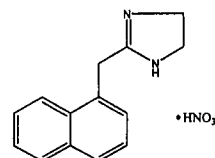
$$4000 C \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar Nafazolin Hidroklorida BPFi dalam mg per ml *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-urut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

NAFAZOLIN NITRAT

Naphazoline Nitrate



2-(1-Naftilmetil)-2-imidazolin nitrat [5144-52-5]

$C_{14}H_{14}N_2 \cdot HNO_3$

BM 273,3

Nafazolin Nitrat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HNO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding Nafazolin Nitrat BPFi dan N-(Naftilasetil)etilendiamin Hidroklorida BPFi.

Identifikasi Uji A diabaikan jika uji B, C, D dan penetapan *Suhu lebur* dilakukan. Uji B dan C dapat diabaikan jika uji A, D dan penetapan *Suhu lebur* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Nafazolin Nitrat BPFi.

B. Spektrum serapan larutan 0,002% dalam asam klorida 0,01 N pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan 4 maksimum pada lebih kurang 270 nm, 280 nm, 287 nm dan 291 nm. Serapan jenis pada 270 nm lebih kurang 215, pada 280 nm lebih kurang 250, pada 287 nm lebih kurang 175 dan pada 291 nm lebih kurang 170.

C. Larutkan 500 mg zat dalam 1 ml metanol P, tambahkan 0,5 ml larutan segar natrium nitroprusida P 5% dan 0,5 ml larutan natrium hidroksida P 2%, biarkan 10 menit, tambahkan 1 ml larutan natrium bikarbonat P 8%; terjadi warna lembayung.

D. Larutkan 10 mg zat dalam 5 ml air, tambahkan 200 mg magnesium oksida P, kocok menggunakan pengocok mekanik selama 30 menit, tambahkan 10 ml kloroform P, kocok kuat. Biarkan, pisahkan lapisan kloroform, saring dan uapkan lapisan air hingga kering. Sisa menunjukkan reaksi Nitrat cara A dan D seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Suhu lebur <1021> *Metode I* Antara 167° dan 170°.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode III* Tidak boleh berwarna.

Klorida Tidak lebih dari 330 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0% dalam *air bebas karbon dioksida P* seperti tertera pada uji *Klorida* pada *Klorokuin Sulfat*, mulai dengan "Pada 15 ml larutan ini tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N*".

N-(naftilasetil)etilendiamin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (100:1,5).

Larutan 1 Buat larutan zat 2,0% dalam *metanol P*.

Larutan 2 Buat larutan *Nafazolin Nitrat BPF1* 2,0% dan *Naftilasetilendiamin Hidroklorida* 0,010% dalam *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µl *Larutan 1* dan *Larutan 2* pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan lakukan pengembangan. Semprot lempeng dengan larutan *ninhydrin P* 0,5% dalam *metanol P*. Panaskan lempeng pada suhu 100° hingga 105° selama 10 menit. Bercak N-(naftilasetil) etilendiamin yang diperoleh dari *Larutan 2* lebih intensif dari bercak yang sesuai dari *Larutan 1*. Uji memenuhi syarat, jika kromatogram dari *Larutan 2* menunjukkan bercak N-(naftilasetil) etilendiamin yang terpisah sempurna dari bercak utama.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100°, hingga bobot tetap menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1 %; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

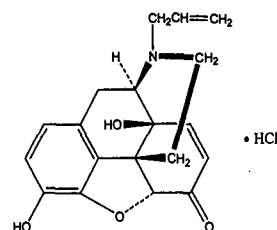
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 30 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 27,33 mg $C_{14}H_{14}N_2.HNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

NALOKSON HIDROKLORIDA

Naloxone Hydrochloride



17-Alil-4,5α-epoksi-3,14-dihidroksimorfinan-6-on hidroklorida [357-08-4]

$C_{19}H_{21}NO_4.HCl$

Dihidrat [51481-60-8]

BM 363,84

BM 399,87

Nalokson Hidroklorida adalah anhidrat atau mengandung 2 molekul air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{19}H_{21}NO_4.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih. Larutan dalam air bersifat asam.

Kelarutan Larut dalam air, dalam asam encer dan dalam alkali kuat; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Nalokson BPF1*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Noroksimorfon Hidroklorida BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Larutkan lebih kurang 150 mg zat dalam 25 ml air dalam corong pisah kecil, tambahkan secara perlahan tetes demi tetes *amonium hidroksida 6 N* sampai tidak terbentuk lagi endapan putih, ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 5 ml *kloroform P* dan saring ekstrak melalui penyaringan kering, kumpulkan filtrat pada labu kecil. Uapkan filtrat di atas tangas uap sampai kering dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nalokson BPF1*.

Rotasi jenis <1081> Antara -170° dan -181°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 25 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk anhidrat dan tidak lebih dari 11,0% untuk bentuk hidrat; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Noroksimorfon hidroklorida dan cemaran lain Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan pengujian dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-butanol amoniakal* (1:20), yang dibuat dengan cara mengocok 100 ml *butanol P* dengan 60 ml larutan *amonium hidroksida P* (1 dalam 100), buang lapisan bawah.

Penampak bercak Buat larutan segar dari 100 mg *kalium heksasioferat(III) P* yang dilarutkan dalam 20 ml larutan *besi(III) klorida P* (1 dalam 10).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dalam 2,0 ml air dan tambahkan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Nalokson BPF1*, larutkan dalam larutan *kloroform P* hingga kadar 7,6 mg per ml.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Noroksimorfon hidroklorida BPF1*, larutkan dalam larutan *metanol P* (3 dalam 5) hingga kadar 0,084 mg per ml.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat 10 cm di atas garis penotolan, terlindung cahaya, angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: tidak ada bercak lain selain bercak utama yang mempunyai harga R_f sama dengan *Nalokson BPF1* dan bercak pada tempat penotolan (*amonium klorida*), tidak ada bercak lain yang lebih intensif dari bercak yang sesuai dengan *Noroksimorfon Hidroklorida BPF1*.

Kandungan klorida Tidak kurang dari 9,54% dan tidak lebih dari 9,94%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Lakukan penetapan sebagai berikut. Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 50 ml *metanol P*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml, tambahkan 5 ml *asam asetat glasial P* dan 2 tetes *eosin Y LP*, titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* sampai warna merah muda.

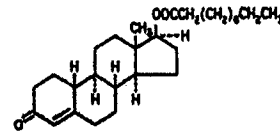
Tiap ml *perak nitrat 0,1 N*
setara dengan 3,545 mg *klorida*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam campuran 40 ml *asam asetat glasial P* dan 10 ml *anhidrida asetat P*, tambahkan 10 ml *raksa(II) asetat LP* dan 1 tetes *metil violet LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 36,38 mg $C_{15}H_{21}NO_4.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan pada suhu 25° masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

NANDROLON DEKANOAT Nandrolone Decanoate



17 β -Hidroksiester-4-en-3-on dekanoat [360-70-3]
 $C_{28}H_{44}O_3$ BM 428,65

Nandrolon Dekanoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{28}H_{44}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih sampai putih krem; tidak berbau atau sedikit berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam *kloroform*, dalam *etanol*, dalam *aseton* dan dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Nandrolon Dekanoat BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Nandrolon BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Kesempurnaan melarut dan kejernihan larutan Larutan dalam *dioksan P* (1 dalam 50): jernih.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nandrolon Dekanoat BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *etanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nandrolon Dekanoat BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0 %.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran *n-heptan P-aseton P* (3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Nandrolon Dekanoat BPF1* larutkan dalam *aseton P* hingga kadar 5 mg per ml.

Larutan uji Timbang sejumlah zat larutkan dalam *aseton P* hingga kadar 5 mg per ml.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi

lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan campuran asam sulfat P dan etanol P (1 dalam 50), Panaskan lempeng dalam oven pada suhu 110° selama 15 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari Larutan uji, sesuai dengan yang diperoleh dari Larutan baku.

Jarak lebur <1021> Antara 33° dan 37°.

Rotasi jenis <1081> Antara +32° dan +36°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg zat yang telah dikeringkan dalam 10 ml dioksan P.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas silika gel P selama 4 jam.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode V Memenuhi syarat.
Pelarut Gunakan dimetil sulfoksida P.

Kemurnian kromatografi Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran n-heptan-n-propil alkohol P (97:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing Nandrolon Dekanoat BPF1, dimetil ftalat P dan Nandrolon BPF1, larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan Fase gerak hingga berturut-turut diperoleh larutan dengan kadar 0,25; 0,25 dan 0,16 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 13 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan Fase gerak sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi L10. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi relatif dimetil ftalat dan nandrolon dekanat masing-masing berturut-turut lebih kurang 0,67 dan 1,0; resolusi, R, antara dimetil ftalat dan nandrolon dekanat tidak kurang dari 9,0 dan puncak nandrolon terelusi sebelum 4,5 kali waktu elusi nandrolon dekanat. Faktor ikutan untuk nandrolon dekanat dan dimetil ftalat tidak lebih dari 1,3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume Larutan uji (lebih kurang 20 µl) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur 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; r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut.]

Fase gerak Buat campuran metanol P-air (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Nandrolon Dekanoat BPF1, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom analitik 10 cm x 8 mm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor kapasitas, k' tidak kurang dari 1,3, efisiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, nandrolon dekanat, $C_{28}H_{44}O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar Nandrolon Dekanoat 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, dalam lemari pendingin.

INJEKSI NANDROLON DEKANOAT Nandrolone Decanoate Injection

Injeksi Nandrolon Dekanoat adalah larutan steril Nandrolon Dekanoat dalam minyak wijen dengan zat pengawet yang sesuai. Mengandung Nandrolon Dekanoat, $C_{28}H_{44}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Nandrolon BPFI; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin. *Nandrolon Dekanoat BPFI;* Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P*, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Encerkan sejumlah volume injeksi dengan *aseton P* hingga kadar nandrolon dekanat 5 mg per ml. Lakukan uji *C* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Nandrolon Dekanoat*. Gunakan 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Nandrolon Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *n heptan P - aseton P* (3:1).

Penampak bercak Buat larutan *asam sulfat P* dalam *metanol P* (4 dalam 10).

Larutan baku Timbang 25,0 mg *Nandrolon BPFI*, larutkan dalam 50 ml *aseton P*. Encerkan 5,0 ml larutan dengan *aseton P* hingga 50,0 ml dan campur.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg nandrolon dekanat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *aseton P* sampai tanda dan campur.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 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*. Biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Masukkan kembali lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* yang sama dan lakukan eluasi dengan jarak yang sama dengan eluasi awal. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan pada suhu lebih kurang 100° selama 10 menit. Dinginkan dan amati bercak di bawah lampu UV 365 nm. Bercak *Larutan uji* berfluoresensi kuning dengan harga R_f lebih kurang 0,2 tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak *Larutan baku* dengan nilai R_f yang sama.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan amonium asetat 0,02 M Timbang saksama lebih kurang 1,6 g *amonium asetat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fasa gerak Buat campuran *etanol P-Larutan amonium asetat 0,02 M* (66:34) saring dan awadarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nandrolon Dekanoat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *tetrahidrofur* *P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 400 mg nandrolon dekanat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *tetrahidrofur* *P* sampai tanda dan campur. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *tetrahidrofur* *P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, k' , nandrolon dekanat tidak kurang dari 5,3; faktor ikutanpuncak nandrolon dekanat tidak lebih dari 1,4 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, nandrolon dekanat, $C_{28}H_{44}O_3$ dalam tiap ml injeksi dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Nandrolon Dekanoat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; V adalah volume dalam ml injeksi yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung cahaya.

NANDROLON FENPROPIONAT Nandrolone Phenpropionate

17 β -Hidroksiester-4-en-3-on hidrosinamat [62-90-8]
 $C_{27}H_{34}O_3$ BM 406,56

Nandrolon Fenpropionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{34}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga putih-krem; bau khas.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol.

Baku pembanding Nandrolon Fenpropionat BPF1; lakukan pengeringan dalam tabung pengeringan hampa udara yang sesuai menggunakan fosfor pentoksida P sebagai zat pengering, pada suhu 80° selama 3 jam sebelum digunakan.

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 Nandrolon Fenpropionat BPF1.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam etanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Nandrolon Fenpropionat BPF1, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>. Totolkan masing-masing 10 µl larutan dalam aseton P yang mengandung (1) zat uji 5 mg per ml dan (2) Nandrolon Fenpropionat BPF1 5 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 campuran n-heptan P-aseton P (2:1) dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan campuran asam sulfat P dan etanol P (1 dalam 50), dan panaskan pada suhu 110° selama 15 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1), sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

Jarak lebur <1021> Antara 95° dan 99°.

Rotasi jenis <1081> Antara +48° dan +51°; dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 20 mg per ml dioksan P.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara yang sesuai, menggunakan fosfor pentoksida P sebagai zat pengering pada suhu 80° selama 3 jam.

Penetapan kadar

Larutan baku Buat seperti tertera pada Penetapan Kadar Steroid Tunggal <641> menggunakan Nandrolon Fenpropionat BPF1.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam campuran etanol P-kloroform P (1:1) hingga 10,0 ml, dan campur.

Prosedur Lakukan penetapan menurut Prosedur seperti tertera pada Penetapan Kadar Steroid Tunggal <641> menggunakan pelarut campuran n-heptan P-aseton P (3:1), sampai dengan kalimat terakhir pada Prosedur. Sentrifus selama 5 menit dan ukur serapan beningan dari

Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm terhadap blangko campuran n-heptan P-aseton P (3:1). Hitung jumlah dalam mg, C₂₇H₃₄O₃, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10 C \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Nandrolon Fenpropionat BPF1 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, tidak tembus cahaya.

INJEKSI NANDROLON FENPROPIONAT Nandrolone Phenpropionate Injection

Injeksi Nandrolon Fenpropionat adalah larutan steril Nandrolon Fenpropionat dalam minyak yang sesuai. Mengandung nandrolon fenpropionat, C₂₇H₃₄O₃, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Nandrolon BPF1; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin. Nandrolon Fenpropionat BPF1; Lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa yang sesuai, menggunakan fosfor pentoksida P sebagai pengering pada suhu 80° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Encerkan sejumlah volume injeksi dengan aseton P hingga kadar nandrolon fenpropionat lebih kurang 5 mg per ml. Lakukan uji C seperti tertera pada Identifikasi dalam Nandrolon Fenpropionat mulai dari "totolkan 10 µl Larutan"

Nandrolon Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada Nandrolon dalam Injeksi Nandrolon Dekanoat.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg nandrolon fenpropionat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan aseton P sampai tanda dan campur.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada Nandrolon dalam Injeksi Nandrolon Dekanoat.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar

Pereaksi isoniazid Larutkan 500 mg Isoniazid P dalam lebih kurang 250 ml metanol P, tambahkan 0,63 ml asam

klorida P, encerkan dengan metanol P hingga 500 ml dan campur.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg Nandrolon Fenpropionat BPF1, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan kloroform P sampai tanda dan campur. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan kloroform P sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg nandrolon fenpropionat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan kloroform P sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan kloroform P sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 5 ml Larutan baku, Larutan uji dan kloroform P sebagai blangko, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml terpisah, encerkan masing-masing dengan Pereaksi isoniazid sampai tanda dan campur. Biarkan selama 1 jam sambil sesekali dikocok. Ukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada panjang gelombang 380 nm menggunakan blangko. Hitung jumlah dalam mg, nandrolon fenpropionat, $C_{27}H_{44}O_3$, dalam tiap ml larutan injeksi dengan rumus:

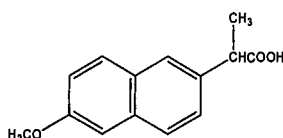
$$\frac{2C}{V} \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

C adalah kadar Nandrolon Fenpropionat BPF1 dalam μg per ml Larutan baku; V adalah volume dalam ml larutan injeksi yang digunakan untuk membuat Larutan uji; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung cahaya.

NAPROKSEN

Naproxen



Asam(+)-6-metoksi- α -metil-2-naftalena-asetat
[22204-53-1]
 $C_{14}H_{14}O_3$ BM 230,26

Naproxen mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{14}H_{14}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; Praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform dan dalam etanol mutlak; larut dalam etanol; agak sukar dalam eter.

Baku pembanding Naproksen BPF1; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

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 Naproksen BPF1.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 40.000) dalam metanol P menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Naproksen Hidroklorida BPF1; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang yang serapan maksimum lebih kurang 271 nm, berbeda tidak lebih dari 3%.

Rotasi jenis $<1081>$ Antara $+83,0^\circ$ dan $+89,5^\circ$; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg zat yang telah dikeringkan per 10 ml dalam metil isobutil keton P.

Susut pengeringan $<1121>$ Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Logam berat $<371>$ Metode III Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi $<931>$.

Fase gerak Campuran toluen P-tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P (30:3:1).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga 5,0 ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Naproksen BPF1, larutkan dalam metanol P hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran Larutan baku dalam metanol P hingga kadar 20 μg , 60 μg dan 100 μg per ml (0,1%; 0,3% dan 0,5% dari Larutan baku).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μl Larutan uji, Larutan baku dan Enceran larutan baku pada lempeng kromatografi silika gel P setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi Fase gerak dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku, ukuran dan intensitas bercak lain dari Larutan uji tidak lebih dari bercak utama Enceran larutan baku dengan kadar 100 μg per ml (0,5%) dan jumlah intensitas bercak lain yang dibandingkan dengan cara yang sama, tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 75 ml *metanol P* dan 25 ml air yang telah dinetralkan terhadap *fenofatelin LP* dengan *natrium hidroksida 0,1 N*. Larutkan, jika perlu hangatkan perlahan-lahan, tambahkan *fenofatelin LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Tiap ml *natrium hidroksida 0,1 N*
setara dengan 23,03 mg $C_{14}H_{13}NaO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NAPROKSEN NATRIUM

Naproxen Sodium

(-)-*Natrium(s)-6metoksi- α -metil-2-naftalenasetat*
[26159-34-2]

$C_{14}H_{13}NaO_3$ BM 252,24

Naproxen Natrium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{13}NaO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai putih krem.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam aseton; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam toluen. Melebur pada suhu lebih kurang 255°, disertai peruraian.

Baku pembanding *Naproxen Natrium BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

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 *Naproxen Natrium BPF1*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 40.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Naproxen Natrium BPF1*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm, berbeda tidak lebih dari 3%.

Rotasi jenis <1081> Antara -15,3° dan -17,0°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *natrium hidroksida 0,1 N* yang mengandung 50 mg per ml.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 5 ml *asam klorida 1 N* dan ekstraksi tiga kali, berturut-turut dengan 20 ml, 20 ml dan 10 ml *metilen klorida P*. Buang ekstrak metilen klorida dan gunakan lapisan air untuk pengujian.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-tetrahidrofur* *P-asam asetat glasial P* (30:3:1).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, larutkan dalam 5 ml *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naproxen Natrium BPF1*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 20 µg, 60 µg dan 100 µg per ml (0,1%; 0,3% dan 0,5% dari *Larutan baku*).

Prosedur Totolkan secara terpisah ke lima larutan masing-masing 10 µl *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara, amati lempeng di bawah cahaya UV 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, intensitas bercak lain tidak lebih dari intensitas bercak 100 µg per ml *Enceran larutan baku (0,5%)* dan jumlah intensitas bercak lain tidak lebih dari 2,0%.

Naproxen bebas Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan lebih kurang 5,0 g zat dalam 25 ml air, masukkan dalam corong pisah dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 ml *kloroform P*, uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 10 ml campuran *metanol P-air* (3:1) yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap *fenofatelin LP* dengan *natrium hidroksida 0,1 N*, tambahkan *fenofatelin LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 2,2 ml.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P* mengandung 2 tetes *p-naftolbenzein P* yang sebelumnya telah dinetralkan dengan *asam perklorat 0,1 N*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*.

Tiap ml *asam perklorat 0,1 N*
setara dengan 25,22 mg $C_{14}H_{13}NaO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET NAPROKSEN NATRIUM Naproxen Sodium Tablet

Tablet Naproksen Natrium mengandung Naproksen Natrium, $C_{14}H_{13}NaO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Naproksen Natrium BPF1*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 250 mg naproksen natrium ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 12 ml air dan 1 ml *asam klorida P*: terbentuk endapan putih yang padat. Sentrifus campuran: beningan menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Buat campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* (1:1) seperti tertera pada *Penetapan kadar* dan lakukan penetapan: kromatogram yang diperoleh menunjukkan dua puncak utama sesuai dengan naproksen dan baku internal.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *Dapar fosfat 0,1 M* pH 7,4 yang dibuat dengan melarutkan 2,62 g *natrium fosfat monobasa P* dan 11,50 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam air sampai 1000 ml.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naproksen Natrium BPF1*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang $50 \mu\text{g}$ per ml.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{13}NaO_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 332 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), naproksen natrium, $C_{14}H_{13}NaO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*asam asetat glasial P* (50:49:1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Resolusi dapat ditingkatkan dengan penambahan bagian air pada *Fase gerak*.

Pelarut Buat campuran *asetonitril P*-air (90:10).

Larutan baku internal Larutkan 5 ml *butirofenon* dengan *asetonitril P* hingga 100,0 ml. Encerkan 1,0 ml larutan dengan *asetonitril P* hingga 100,0 ml. Tiap ml larutan mengandung lebih kurang $0,5 \mu\text{l}$ *butirofenon*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naproksen Natrium BPF1*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang $2,75 \text{ mg}$ per ml. Masukkan 1,0 ml larutan dan 2,0 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang $27,5 \mu\text{g}$ per ml *Naproksen Natrium BPF1*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 275 mg naproksen natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 ml air dan kocok hingga terdispersi sempurna. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Diamkan hingga bagian yang tidak larut mengendap. Pipet 1 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel $5 \mu\text{m}$. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis yang dihitung dengan rumus:

$$5,545 \left(\frac{t}{W_{h/2}} \right)^2$$

Resolusi antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 11,5 yang dihitung dengan rumus:

$$\left[\frac{2(t_2 - t_1)}{1,699(W_{1h/2} + W_{2h/2})} \right]$$

dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

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. Waktu retensi relatif naproksen natrium dan baku internal masing-masing lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg naproksen natrium, $C_{14}H_{13}NaO_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$10C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Naproksen Natrium BPF1* dalam μg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak naproksen dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INDEKS

INDEKS

A

- Absorbable Surgical Suture, 215
Absorbent Cotton Gauze, 630
Acacia Gum Powder, 511
Acebutolol Hydrochloride Capsule, 171
Acebutolol Hydrochloride Tablet, 172
Acebutolol Hydrochloride, 169
Acetaminophen Oral Solution, 999
Acetaminophen Oral Suspension, 1000
Acetaminophen Tablet, 1001
Acetaminophen, 998
Acetazolamide for Injection, 175
Acetazolamide Tablet, 174
Acetazolamide, 173
Acetic Acid, 143
Acetone, 179
Acetophenazine Maleate, 178
Acetylcholine Chloride, 175
Acetylcysteine Solution, 177
Acetylcysteine, 176
Acetylsalicylic Acid Tablet Buffered, 146
Acetylsalicylic Acid Tablet Delayed-Release, 148
Acetylsalicylic Acid Tablet Effervescent, 148
Acetylsalicylic Acid Tablet, 145
Acetylsalicylic Acid, 144
Activated Charcoal, 137
Acyclovir Cream, 181
Acyclovir Ointment, 181
Acyclovir Tablet, 182
Acyclovir, 180
Adenin Sulfat P, 1682
Adeps Lanae, 760
Aerosol, 45
Aerosol, 45
Agar P, 1682
Agar, 63
Agar-Agar, 63
Air Amonia P, 1682
Air Bebas Amonia dan Karbondioksida P, 1682
Air Bebas Amonia P, 1682
Air Bebas Karbon Dioksida P, 1682
Air Bermorfin LP, 1682
Air Brom LP, 1682
Air Kemurnian Tinggi P, 1682
Air Kloroform LP, 1682
Air Murni, 63
Air Steril Untuk Injeksi, 64
Air Suling P, 1682
Air untuk Injeksi P, 1682
Akar Ipeka, 65
Akar Manis, 69
Akar Pule Pandak, 66
Akrilamida P, 1682
Akserofool, 71
Albendazol, 71
Albendazole, 71
Albumin Manusia, 72
Albumin Plasma Sapi P, Kering, 1682
Albumin Sapi P, 1682
Albumin Serum P, 1682
Albumin, 72
Albumin, Larutan P, 1682
Albuterol Sulfat, 1122
Albuterol, 1120
Alcohol Absolute, 400
Alcohol, 399
Alendronat Natrium, 75
Alendronate Sodium, 75
Alendronic Acid Tablet, 138
Alfa Tokoferol Asetat, 79
Alfa Tokoferol, 77
Alfanaftol P, 1682
Alginic Acid, 139
Alkohol P, 1683
Allopurinole Tablet, 83
Allopurinole, 83
Aloe, 80
Aloksiprin, 81
Alopurinol, 83
Aloxiptine Tablet, 82
Aloxiptine, 81
Alprazolam Tablet, 85
Alprazolam, 84
Alprenolol Hidroklorida, 86
Alprenolol Hydrochloride Tablet, 87
Alprenolol Hydrochloride, 86
Alumina and Magnesia Carbonate Oral Suspension, 89
Alumina and Magnesia Oral Suspension, 88
Alumina and Magnesia Tablet, 89
Alumina and Magnesium Carbonate Tablet, 90
Alumina and Magnesium Trisilicate Oral Suspension, 92
Alumina And Magnesium Trisilicate Tablet, 92
Alumina Anhidrat P, 1683
Alumina P, 1683
Alumina, Magnesia and Calcium Carbonate Chewable Tablet, 94
Alumina, Magnesia and Calcium Carbonate Oral Suspension, 93
Alumina, Magnesia and Simethicone Chewable Tablet, 97
Alumina, Magnesia and Simethicone Oral Suspension, 95
Aluminium Hidroksida Gel P, 1683
Aluminium Hydroxide Dried Gel, 99
Aluminium Hydroxide Gel, 98
Aluminium Kalium Sulfat, 100
Aluminium Klorida P, 1683
Aluminium Oksida Tercuci Asam P, 1683
Aluminium P, 1683
Aluminium Sulfat P, 1683
Aluminium Potassium Sulfate, 100
Amantadin Hidroklorida, 101
Amantadine Hydrochloride, 101
Amfetamin Sulfat, 102
Amfoterisin B untuk Injeksi, 105
Amfoterisin B, 104
Amikacin Sulphate Injection, 108
Amikacin Sulphate, 107
Amikacin, 106
Amikasin Sulfat, 107
Amikasin, 106
Amil Alkohol P, 1683
Amilorida Hidroklorida, 108
Amiloride Hydrochloride Tablet, 109
Amiloride Hydrochloride, 108
Amilum Larut P, 1683
4-Aminoantipirin P, 1683
Aminocaproic Acid Tablet, 141
Aminocaproic Acid, 140
Aminofenazon LP, 1683
4-Aminofenazon P, 1683
Aminofilin, 111
2-Amino-5-Klorobenzofenon P, 1683
Aminophylline Injection, 112
Aminophylline Tablet, 112
Aminophylline, 111
Aminosalicilat Sodium Tablet, 904
Aminosalicylic Acid, 142
Amitriptilin Hidroklorida, 113
Amitriptyline Hydrochloride Tablet, 115
Amitriptyline Hydrochloride, 113
Amlodipin Besilat, 116
Amlodipine Besylate, 116
Ammonia, 127
Ammonium Chloride, 128
Amobarbital, 117
Amodiaquin Hidroklorida, 118
Amodiaquin Hydrochloride Tablet, 119
Amodiaquine Hydrochloride, 118
Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral, 126
Amoksisilin Natrium, 123
Amoksisilin Untuk Suspensi Oral, 123
Amoksisilin, 120
Amonia LP, 1683
Amonia, 127
Amonium Asetat LP, 1683
Amonium Asetat P, 1683
Amonium Besi(III) Sulfat LP, 1683
Amonium Bikarbonat P, 1683
Amonium Dihidrogen Fosfat P, 1683
Amonium Etanol LP, 1684
Amonium Format P, 1684
Amonium Fosfat Dibasa P, 1684
Amonium Fosfat Monobasa P, 1684
Amonium Fosfat P, 1684
Amonium Hidrogen Karbonat, 1684
Amonium Hidroksida P, 1684
Amonium Karbonat LP, 1684

- Amonium Karbonat P, 1684
Amonium Klorida P, 1684
Amonium Klorida, 128
Amonium Metavanadat P, 1684
Amonium Molibdat LP, 1684
Amonium Molibdat P, 1684
Amonium Molibdat, Pereaksi, 1684
Amonium Nitrat P, 1684
Amonium Oksalat LP, 1684
Amonium Oksalat P, 1684
Amonium Persulfat P, 1684
Amonium Reineckat P, 1684
Amonium Sitrat Dibasa P, 1684
Amonium Sitrat LP, 1684
Amonium Sulfamat P, 1684
Amonium Sulfat P, 1684
Amonium Sulfida LP, 1684
Amonium Tiosianat 0,1 N LV, 1752
Amonium Tiosianat LP, 1685
Amonium Tiosianat P, 1685
Amonium Vanadat P, 1685
Amoxicillin and Potassium Clavulanate for Oral Suspension, 126
Amoxicillin and Potassium Clavulanate Tablet, 125
Amoxicillin Capsule, 121
Amoxicillin for Oral Suspension, 123
Amoxicillin Sodium, 123
Amoxicillin Tablet, 121
Amoxicillin, 120
Amphetamine Sulphate Injection, 103
Amphetamine Sulphate Tablet, 103
Amphetamine Sulphate, 102
Amphotericin B for Injection, 105
Amphotericin B Ointment, 105
Amphotericin B, 104
Ampicilin Sodium, 132
Ampicillin and Sulbactam for Injection, 133
Ampicillin Capsule, 129
Ampicillin for Injection, 131
Ampicillin for Oral Suspension, 131
Ampicillin Tablet, 130
Ampicillin, 128
Ampisilin dan Sulbaktam untuk Injeksi, 133
Ampisilin Natrium, 132
Ampisilin untuk Injeksi, 131
Ampisilin untuk Suspensi Oral, 131
Ampisilin, 128
Amylum Manihot, 1003
Amylum Maydis, 1003
Amylum Oryzae, 1002
Amylum Solani, 1003
Amylum Triticum, 1002
Analisis Termal, 1491
Anhidrat Asetat P, 1685
Anhidrida Asetat-Dioksan LP, 1685
Anhidrida Ftalat P, 1685
Anhidrida Perosmat P, 1685
Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate, 597
Anhydrous Lactose, 752
Anilin P, 1685
Anisaldehida P, 1685
Anise Oil, 878
Anisi Fructus, 258
Anisol P, 1685
Antalgin, 844
Antazolin Hidroklorida, 135
Antazoline Hydrochloride, 135
Antihemophily Fraction Factor VIII, 472
Antimon Triklorida P, 1685
Antimon(III) Klorida LP, 1685
Antimon(III) Klorida P, 1685
Antipirin, 135
Antipyrine, 135
Antitoksin Botulinum, 562
Antitoksin Difteri, 563
Antitoksin Tetanus, 564
Antron LP, 1685
Antron P, 1685
Apomorfin Hidroklorida, 136
Apomorphine Hydrochloride, 136
Aprotinin P, 1685
Arakhidik Alkohol P, 1685
Arang Aktif P, 1685
Arang Jerap, 137
Argon P, 1685
Arsen Trioksida P, 1685
Asam (Etilendinitrilo) Tetraasetat P, 1688
Asam α -Metoksifenilasetat LP, 1690
Asam α -Metoksifenilasetat P, 1690
Asam 1,2,4-Aminonaftolsulfonat P, 1686
Asam 2-Etilheksanoat P, 1688
Asam 3,5-Dinitrobenzoat P, 1687
Asam 3-Aminosalisilat P, 1687
Asam 4-Amino-3-Hidroksi-1-Naftalensulfonat P, 1686
Asam Adipat P, 1686
Asam Alginat, 139
Asam Aminoasetat P, 1686
Asam Aminohipurat LP, 1686
Asam Aminokaproat, 140
Asam Aminonaftolsulfonat LP, 1687
Asam Aminosalisilat, 142
Asam Asetat Encer P, 1687
Asam Asetat Glasial P, 1687
Asam Asetat Glasial, 144
Asam Asetat P, 1687
Asam Asetat, 143
Asam Asetilsalisilat, 144
Asam Askorbat P, 1687
Asam Askorbat, 149
Asam Benzoat P, 1687
Asam Benzoat, 151
Asam Bis (2-Etilheksil)Fosfat P, 1687
Asam Borat LP, 1687
Asam Borat P, 1687
Asam Bromida P, 1687
Asam Diazobenzensulfonat LP, 1687
Asam DI-10-Kamfersulfonat P, 1689
Asam Edetat P, 1687
Asam Fenoldisulfonat LP, 1688
Asam Flourida P, 1688
Asam Folat P, 1688
Asam Folat, 153
Asam Format 96% P, 1688
Asam Format Anhidrat P, 1689
Asam Format P, 1688
Asam Fosfat P, 1689
Asam Fosfat, 155
Asam Fosfomolibdat LP, 1689
Asam Fosfomolibdat P, 1689
Asam Ftalat P, 1689
Asam Fusidat, 155
Asam Heptansulfonat P, 1689
Asam Hipofosfit P, 1689
Asam Iodat P, 1689
Asam Iodida P, 1689
Asam Kalkonkarboksilat Campur P, 1689
Asam Kalkonkarboksilat P, 1689
Asam Klorida I N LV, 1752
Asam Klorida Bertimah P, 1689
Asam Klorida Encer P, 1689
Asam Klorida Metanol 0,5 N LV, 1752
Asam Klorida P, 1689
Asam Klorida, 156
Asam Klorida-Etanol LP, 1689
Asam Klorida-Metanol LP, 1689
Asam Kloroasetat P, 1689
Asam Kloroplatinat P, 1689
Asam Kolat P, 1689
Asam Kromotropat LP, 1690
Asam Kromotropat P, 1690
Asam Laktat P, 1690
Asam Mefenamat, 156
Asam Metafosfat P, 1690
Asam Metafosfat-Asetat LP, 1690
Asam Metanosulfonat P, 1690
Asam Molibdat P, 1690
Asam Nalidiksai, 159
Asam N-Asetilneuraminat P, 1687
Asam Nitrat I N LV, 1752
Asam Nitrat Berasap P, 1690
Asam Nitrat Encer P, 1690
Asam Nitrat P, 1690
Asam Nitrat, 160
Asam Nitritotriasetat P, 1690
Asam Oksalat LP, 1690
Asam Oksalat P, 1690
Asam Ortofosfat P, 1690
Asam Osmat P, 1690
Asam P-Aminobenzoat P, 1686
Asam P-Aminohipurat P, 1686
Asam Pentanoat P, 1690
Asam Perklorat 0,1 N LV, 1753
Asam Perklorat Dioksan 0,1 N LV, 1753
Asam Perklorat P, 1690
Asam Perklorat P, 60%, 1690
Asam P-Hidroksibenzoat P, 1689
Asam Pikrat LP, 1690
Asam Pikrat P, 1690
Asam Pikrolonat P, 1690
Asam P-Toluat P, 1692
Asam P-Toluensulfonat LP, 1692
Asam P-Toluensulfonat P, 1692
Asam Retinoat, 161
Asam Salisilat P, 1690
Asam Salisilat, 163
Asam Selenit P, 1690

Asam Silikat P, 1691
Asam Sitrat Anhidrat P, 1691
Asam Sitrat P, 1691
Asam Sitrat, 164
Asam Sorbat, 165
Asam Sulfamat P, 1691
Asam Sulfanilat P, 1691
Asam Sulfat 1 N LV, 1753
Asam Sulfat Bebas Nitrogen P, 1691
Asam Sulfat Berasap P, 1691
Asam Sulfat Encer P, 1691
Asam Sulfat Etanol 0,5 N LV, 1753
Asam Sulfat Etanol LP, 1691
Asam Sulfat LP, 1691
Asam Sulfat P, 1691
Asam Sulfat, 165
Asam Sulfat-Formaldehida LP, 1691
Asam Sulfida P, 1691
Asam Sulfid P, 1691
Asam Sulfosalisilat P, 1691
Asam Tanat LP, 1692
Asam Tanat P, 1691
Asam Tartrat P, 1692
Asam Tartrat, 166
Asam Tioglikolat P, 1692
Asam Trikloroasetat P, 1692
Asam Undesilenat, 166
Asam Valerat P, 1692
Asam Valproat, 167
Asam-p-Aminohipurat P, 1686
Ascorbic Acid Injection, 150
Ascorbic Acid Tablet, 150
Ascorbic Acid, 149
Asebutolol Hidroklorida, 169
Asetaldehida P, 1692
Asetat Aldehida P, 1692
Asetazolamida untuk Injeksi, 175
Asetazolamida, 173
Asetil Klorida P, 1692
Asetilaseton LP, 1692
Asetilaseton P, 1692
Asetilkolin Klorida, 175
Asetilsistein, 176
Asetofenazin Maleat, 178
Aseton P, 1692
Aseton, 179
Asetonitril Fosfat LP, 1692
Asetonitril LC P, 1692
Asetonitril P, 1692
Asetosal, 144
Asiklovir, 180
Astemizol, 183
Astemizole Tablet, 184
Astemizole, 183
Atenolol Tablet, 186
Atenolol, 185
Atracurium Besylate Injection, 189
Atracurium Besylate, 187
Atracurium Besilat, 187
Atropin Sulfat P, 1693
Atropin Sulfat, 190
Atropine Sulfate Injection, 191
Atropine Sulfate Ophthalmic Solution, 193
Atropine Sulfate Tablet, 192
Atropine Sulfate, 190

Axeroftol, 71
Azatadin Maleat, 193
Azatadine Maleate, 193
Azathioprine Tablet, 195
Azathioprine, 194
Azatioprin, 194
Azithromycin Capsule, 199
Azithromycin for Injection, 202
Azithromycin for Oral Suspension, 205
Azithromycin Tablet, 200
Azithromycin, 196
Azitromisin untuk Injeksi, 202
Azitromisin untuk Suspensi Oral, 205
Azitromisin, 196
Azo Violet P, 1693, 1745

B

Bacillus Calmette-Guerin Vaccine, 1297
Bacitracin Zinc, 209
Bacitracin, 207
Bahan Partikulat Dalam Injeksi, 1494
Baku Pembanding Farmakope Indonesia, 1339
Barbital Natrium P, 1693
Barbiton Natrium P, 1693
Barium Hidroksida LP, 1693
Barium Hidroksida P, 1693
Barium Karbonat P, 1693
Barium Klorida 0,1 M LV, 1753
Barium Klorida LP, 1693
Barium Klorida P, 1693
Barium Nitrat LP, 1693
Barium Nitrat P, 1693
Barium Sulfat P, 1693
Barium Sulfat untuk Suspensi, 207
Barium Sulfat, 206
Barium Sulfate for Suspension, 207
Barium Sulfate, 206
Basitrasin Zink, 209
Basitrasin, 207
Beban Regang Minimum, 1504
Beclomethasone Dipropionate, 211
Beklometason Dipropionat, 211
Belerang Dioksida P, 1693
Belerang Endap, 1515
Belerang P, 1693
Belladonna Extract Tablet, 213
Belladonna Extract, 212
Belladonna Herbs, 213
Benang Bedah Terabsorpsi, 215
Benang Bedah Tidak Terabsorpsi, 216
Bentonit, 218
Bentonite, 218
Benzaldehida P, 1693
Benzalkonium Chloride, 219
Benzalkonium Klorida P, 1694
Benzalkonium Klorida, 219
Benzatin Benzilpenisilin, 220
Benzatin Penisilin G, 220
Benzen 1,3-Diol P, 1694
Benzen P, 1694
Benzensulfonil Klorida P, 1694
Benzethonium Chloride, 221
Benzetonium Klorida, 221
Benzil Alkohol, 222
Benzil Benzoat P, 1694
Benzil Benzoat, 223
Benzilpenicillin Benzathine, 220
Benziltrimetilamonium Klorida P, 1694
Benzoate Acid, 151
Benzocaine, 226
Benzofenon P, 1694
Benzoic and Salicylic Acids Ointment, 152
Benzoil Klorida P, 1694
Benzoil Peroksida Hidrat, 225
Benzoil Peroksida P, 1694
Benzokain, 226
Benzoyl Peroxide Gel, 223
Benzyl Alcohol, 222
Benzyl Benzoate, 223
Besi Tereduksi P, 1694
Besi(II) Amonium Sulfat 0,1 N LV, 1753
Besi(II) Amonium Sulfat P, 1695
Besi(II) Fumarat, 227
Besi(II) Glukonat, 230
Besi(II) Sulfat LP, 1695
Besi(II) Sulfat P, 1695
Besi(II) Sulfat, 231
Besi(III) Amonium Sitrat P, 1694
Besi(III) Amonium Sulfat 0,1 N LV, 1754
Besi(III) Amonium Sulfat LP, 1695
Besi(III) Amonium Sulfat P, 1695
Besi(III) Klorida Heksahidrat P, 1695
Besi(III) Klorida LK, 1751
Besi(III) Klorida LP, 1695
Besi(III) Klorida P, 1695
Besi(III) Nitrat LP, 1695
Besi(III) Nitrat P, 1695
Betahistin Hidroklorida, 232
Betahistine Hydrochloride, 232
Betametason Dipropionat, 235
Betametason Natrium Fosfat, 238
Betametason P, 1695
Betametason Valerat, 240
Betametason, 233
Betamethasone Dipropionate Cream, 236
Betamethasone Dipropionate Ointment, 237
Betamethasone Dipropionate, 235
Betamethasone Sodium Phosphate, 238
Betamethasone Sodium Phosphate Injection, 239
Betamethasone Tablet, 234
Betamethasone Valerate Ointment, 242
Betamethasone Valerate, 240
Betamethasone, 233
Betanaftol LP, 1695
Betanaftol P, 1695
Bethamethasone Valerate Cream, 241
Bifenil P, 1695
Biperiden Lactate Injection, 243
Biperiden, 243
2,2'-Bipiridina P, 1695

Biru Asam 90 P, 1695
Biru Bromofenol LP, 1695
Biru Bromofenol P, 1695, 1745
Biru Bromokresol LP, 1695
Biru Bromokresol P, 1695, 1745
Biru Bromotimol LP, 1695
Biru Bromotimol P, 1695, 1745
Biru Dekstran 2000 P, 1695
Biru Hidroksi Naftol LP, 1696
Biru Hidroksi Naftol P, 1696, 1745
Biru Metilen, 862
Biru Metilena LP, 1696
Biru Metilena P, 1696
Biru Metiltimol P, 1696, 1745
Biru Metiltimol P, Campuran, 1696, 1745
Biru Nile Hidroklorida P, 1745
Biru Oraset B LP, 1696
Biru Oraset B P, 1696, 1746
Biru Tetrazolium Alkalis LP, 1696
Biru Tetrazolium LP, 1696
Biru Tetrazolium P, 1696
Biru Timol LP (A), 1696
Biru Timol LP, 1696
Biru Timol P, 1696, 1746
Biru Toluidina LP, 1696
Biru Toluidina P, 1696
Bis(Trimetilsilil)Asetamida P, 1697
Bis(Trimetilsilil)Trifluoroasetamida P, 1697
Bisacodyl Delayed-Release Tablet, 245
Bisacodyl Suppositories, 245
Bisacodyl, 244
Bisakodil, 244
Bismut Oksinitrat P, 1696
Bismut Subgalat, 246
Bismut Subkarbonat, 247
Bismut Subnitrat P, 1696
Bismut Subnitrat, 248
Bismuth Subcarbonate, 247
Bismuth Subgallate, 246
Bismuth Subnitrate, 248
Bisoprolol Fumarat, 249
Bisoprolol Fumarate Tablet, 250
Bisoprolol Fumarate, 249
Bleomisin Sulfat, 251
Bleomisin untuk Injeksi, 252
Bleomycin for Injection, 252
Bleomycin Sulfate, 251
Bobot Per Satuan Luas, 1504
Boraks, 927
Botulinum Antitoxin, 562
Brom 0,1 N LV, 1754
Brom LP, 1697
Brom P, 1697
Bromfeniramin Maleat, 253
Bromheksin Hidroklorida, 254
Bromhexine Hydrochloride, 254
Bromocriptine Mesilate, 255
Bromocriptine Mesylate Tablet, 256
Bromokriptin Mesilat, 255
Brompheniramine Maleat, 253
Brusin Sulfat P, 1697
Buah Adas Manis, 258
Budesonid, 259
Budesonide, 259

Bupivacaine Hydrochloride Injection, 262
Bupivacaine Hydrochloride, 261
Bupivakain Hidroklorida, 261
Buprenorfin Hidroklorida, 263
Buprenorphine Hydrochloride, 263
Buspiron Hidroklorida, 264
Buspirone Hydrochloride Tablet, 265
Buspirone Hydrochloride, 264
Busulfan Tablet, 266
Busulfan, 266
Butan-2-on P, 1697
1-Butanol P, 1697
2-Butanol P, 1697
Buthyl Hydroxyanisole, 266
Buthyl Hydroxytoluene, 267
Buthylparaben, 268
Butil Alkohol Normal P, 1697
Butil Alkohol P, 1697
Butil Alkohol Sekunder P, 1697
Butil Alkohol Tersier P, 1697
Butil Asetat Normal P, 1698
Butil Hidroksianisol P, 1698
Butil Hidroksianisol, 266
Butil Hidroksitoluen P, 1698
Butil Hidroksitoluen, 267
Butil-Eter P, 1698
Butilparaben, 268

C

Caffeine Citrate Injection, 729
Caffeine, 728
Cairan Lambung Buatan LP, 1698
Cairan Usus Buatan LP, 1698
Calamine, 593
Calcitriol, 596
Calcium Carbonate, 602
Calcium Chloride Injection, 604
Calcium Chloride, 604
Calcium Gluconate Injection, 601
Calcium Gluconate, 599
Calcium Hydroxide Topical Solution, 602
Calcium Hydroxide, 601
Calcium Lactate Tablet, 605
Calcium Lactate, 605
Calcium Panthotenate, 606
Calcium Sulfate, 606
Camphor, 607
Capsule, 49
Captopril Tablet, 613
Captopril, 612
Carbamazepine Oral Suspension, 616
Carbamazepine Tablet, 617
Carbamazepine, 614
Carbidopa, 618
Carbinoxamine Maleate, 619
Carbon Dioxide, 620
Carboplatin for Injection, 623
Carboplatin, 621
Carboxymethylcellulose Sodium, 620
Carisoprodol Tablet, 625
Carisoprodol, 624
Carvedilol Tablet, 628
Carvedilol, 626
Castor Oil, 879
Cefaclor Capsule, 1129
Cefaclor for Oral Suspension, 1130
Cefaclor, 1127
Cefadroxil Capsule for Suspension Oral, 1127
Cefadroxil Capsule, 1125
Cefadroxil Tablet, 1126
Cefadroxil, 1124
Cefamandol Nafate for Injection, 1137
Cefamandol Nafate, 1136
Cefazolin Injection, 1138
Cefazolin Sodium for Injection, 1140
Cefazolin Sodium, 1139
Cefazolin, 1138
Cefepime for Injection, 1143
Cefepime Hydrochloride, 1141
Cefixime for Oral Suspension, 1147
Cefixime Tablet, 1146
Cefixime, 1145
Cefoperazone Sodium, 1147
Cefotaxime for Injection, 1150
Cefotaxime Injection, 1150
Cefotaxime Sodium, 1148
Cefotiam for Injection, 1153
Cefotiam Hydrochloride, 1152
Ceftazidime for Injection, 1159
Ceftazidime Injection, 1159
Ceftazidime, 1158
Ceftizoxim for Injection, 1163
Ceftizoxime Injection, 1163
Ceftizoxime Sodium, 1162
Ceftriaxon for Injection, 1166
Ceftriaxone Injection, 1165
Ceftriaxone Sodium, 1164
Cefuroxime Axetil Tablet, 1168
Cefuroxime Axetil, 1167
Cefuroxime for Injection, 1170
Cefuroxime Sodium, 1169
Cemaran Senyawa Organik Mudah Menguap, 1445
Cemaran Umum, 1449
Cephalexin Capsule, 1132
Cephalexin for Oral Suspension, 1134
Cephalexin Hydrochloride, 1135
Cephalexin Tablet, 1133
Cephalexin, 1131
Cephradine Capsule, 1155
Cephradine for Oral Suspension, 1157
Cephradine Tablet, 1156
Cephradine, 1154
Cephradinum For Injection, 1156
Cera Alba, 809
Cera Flava, 809
Cetilpyridinum Chloride, 1173
Cetrimide, 1174
Cetyl Alcohol, 1172
Chloral Hydrate, 682
Chlorambucil Tablet, 683
Chlorambucil, 683
Chloramfenicol Palmitate Oral Suspension, 691
Chloramfenicol Palmitate, 690

- Chloramfenicol Sodium Succinate for Injection, 689
Chloramphenicol Capsule, 685
Chloramphenicol Cream, 686
Chloramphenicol Ophthalmic Ointment, 687
Chloramphenicol Ophthalmic Solution, 687
Chloramphenicol Oral Solution, 686
Chloramphenicol Otic Solution, 688
Chloramphenicol Sodium Succinate, 688
Chloramphenicol, 684
Chlorbutanol Anhydrous, 706
Chlorbutanol, 706
Chlordiazepoxide Hydrochloride and Clidinium Bromide Capsule, 697
Chlordiazepoxide Hydrochloride Capsule, 695
Chlordiazepoxide Hydrochloride Tablet, 696
Chlordiazepoxide Hydrochloride, 694
Chlordiazepoxide Tablet, 693
Chlordiazepoxide, 692
Chlorhexidin Gauze Dressing, 633
Chlorhexidine Acetate, 701
Chlorhexidine Gluconate Solution, 702
Chlorhexidine Hydrochloride, 704
Chlorocresol, 707
Chloroform, 707
Chloroquine Hydrochloride Injection, 710
Chloroquine Phosphate Tablet, 709
Chloroquine Phosphate, 708
Chloroquine Sulphate, 710
Chloroquine, 708
Chlorpheniramine Maleate Injection, 700
Chlorpheniramine Maleate Tablet, 700
Chlorpheniramine Maleate, 699
Chlorpromazine Hydrochloride Syrup, 713
Chlorpromazine Hydrochloride Injection, 712
Chlorpromazine Hydrochloride Tablet, 715
Chlorpromazine Hydrochloride, 712
Chlorpropamide Tablet, 716
Chlorpropamide, 715
Chlorthalidone Tablet, 718
Chlorthalidone, 717
Chlorzoxazone Tablet, 720
Chlorzoxazone, 719
Cholecalciferol, 731
Cholera Vaccine, 1302
Cholestyramine Resin for Oral Suspension, 732
Chorionic Gonadotropin for Injection, 513
Chorionic Gonadotropin, 512
Chymotrypsin, 643
Cilostazol Tablet, 1190
Cilostazol, 1189
Cimetidine Tablet, 1192
Cimetidine, 1191
Cinchona Bark, 750
Ciprofloxacin Hydrochloride, 1196
Ciprofloxacin Tablet, 1198
Cisplatin for Injection, 1203
Cisplatin, 1200
Citric Acid, 164
Clarithromycin Extended-Release Tablet, 648
Clarithromycin for Oral Suspension, 646
Clarithromycin Tablet, 647
Clarithromycin, 644
Clavulanate Potassium, 651
Clemastine Fumarate Tablet, 656
Clemastine Fumarate, 654
Clidinium Bromide, 657
Clindamycin for Injection, 660
Clindamycin Hydrochloride Capsule, 661
Clindamycin Hydrochloride, 660
Clindamycin Injection, 659
Clindamycin Palmitate Hydrochloride, 662
Clindamycin Phosphate, 658
Clioquinol, 663
Clobetasol Propionate Cream, 666
Clobetasol Propionate, 664
Clofazimin, 666
Clofazimine Capsule, 667
Clomiphene Citrate Tablet, 671
Clomiphene Citrate, 669
Clomipramine Hydrochloride Capsule, 673
Clomipramine Hydrochloride, 671
Clonazepam Tablet, 674
Clonazepam, 674
Clonidine Hydrochloride Injection, 677
Clonidine Hydrochloride Tablet, 678
Clonidine Hydrochloride, 676
Clopidogrel Bisulfate, 679
Clopidogrel Tablet, 680
Clotrimazol Cream, 722
Clotrimazol Topical Solution, 723
Clotrimazol Vaginal Tablet, 724
Clotrimazole, 721
Cloxacillin Sodium, 668
Cocaine Hydrochloride, 730
Cod Liver Oil, 879
Codeine Hydrochloride, 727
Codeine Phosphate Tablet, 726
Codeine Phosphate, 725
Codeine, 724
Colchicine Tablet, 735
Colchicine, 734
Colistin Sulphate, 733
Colloidal Activated Attapulgit, 735
Concentrated Red Blood Cells, 1171
Conjugated Estrogen, 393
Conjugated Estrogen Tablet, 394
Corticotropin for Injection, 738
Corticotropin Injection, 736
Cortisone Acetate Injectable Suspension, 740
Cortisone Acetate Injectable Suspension, 740
Cortisone Acetate, 738
Cotrimoxazole Tablet, 741
Cotton Crepe Bandage, 1004
Cotton, 611
Cream, 51
Creolin, 742
Cresol, 742
Cyanocobalamin ⁵⁷Co Oral Solution, 1176
Cyanocobalamin Injection, 1175
Cyanocobalamin, 1174
Cyanocobalamin ⁵⁷Co Capsule, 1176
Cyclophosphamide Pro Injection, 1182
Cyclophosphamide Tablet, 1180
Cyclophosphamide, 1178
Cycloserine Capsule, 1183
Cycloserine, 1182
Cyclosporine Concentrate for Injection, 1186
Cyclosporine Oral Solution, 1185
Cyclosporine, 1184
Cyproheptadine Hydrochloride Tablet, 1199
Cyproheptadine Hydrochloride, 1199
Cysteine Hydrochloride, 1204
Cytarabine For Injection, 1207
Cytarabine, 1205

D

- Dactinomycin for Injection, 269
Dactinomycin, 268
Daktinomisin untuk Injeksi, 269
Daktinomisin, 268
Dapar Amonia pH 10,0, 1698
Dapar Amonia pH 10,9, 1698
Dapar Amonia-Amonium Klorida pH 10,7 LP, 1698
Dapar Asam Asetat-Amonium Asetat LP, 1698
Dapar Asetat pH 2,45 LP, 1698
Dapar Asetat pH 3,5 LP, 1698
Dapar Asetat pH 3,7, 1698
Dapar Asetat pH 4,4, 1698
Dapar Asetat pH 4,6, 1698
Dapar Barbitol pH 8,6, 1698
Dapar Borat pH 8,0, 1698
Dapar Borat pH 9,0, 1698
Dapar Dietanolamin pH 10,0, 1698
Dapar Fosfat Campuran 0,1 M pH 8,0, 1699
Dapar Fosfat Campuran pH 4,0, 1698
Dapar Fosfat Campuran pH 7,0 Mengandung Azida, 1698
Dapar Fosfat pH 6,4, 1698
Dapar Fosfat pH 7,6, 1698
Dapar Fosfat-Sitrat pH 7,2, 1699
Dapar Fosfat-Sitrat pH 7,6, 1699
Dapar Glisin, 1699
Dapar Imidazol pH 6,5, 1699
Dapar Imidazol pH 7,3, 1699
Dapar Tris-Glisin pH 8,3, 1699
Dapar Tris-Klorida pH 7,5, 1699
Dapar Untuk Contoh, 1699
Dapson, 270
Dapsone Tablet, 271

- Dapson, 270
Darah Sedikit Plasma, 273
Darah, 272
Daun Digitalis, 317
Daun Hiosiamus, 543
Daun Menta, 831
Daunorubicin Hydrochloride for Injection, 274
Daunorubicin Hydrochloride, 273
Daunorubisin Hidroklorida untuk Injeksi, 274
Daunorubisin Hidroklorida, 273
Daya Kait Jarum Bedah, 1505
Daya Regang Benang Bedah, 1506
Daya Rekat, 1506
Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi, 275
Deferoksamin Mesilat, 274
Deferoxamine Mesylate for Injection, 275
Deferoxamine Mesylate, 274
Deksametason Asetat, 280
Deksametason Natrium Fosfat, 281
Deksametason, 276
Deksbromfeniramin Maleat, 284
Deksklorfeniramin Maleat, 285
Dekspantenol, 288
Dekstran 40, 288
Dekstran 70, 292
Dekstran Biru 2000 P, 1699
Dekstrometorfan Hidrobromida, 294
Dekstrometorfan, 294
Dekstrosa Anhidrat P, 1699
Dekstrosa P, 1699
Dekstrosa, 296
Dekualinium Klorida, 297
Demeclocycline Hydrochloride Capsule, 299
Demeclocycline Hydrochloride, 298
Demeklosiklin Hidroklorida, 298
Deniges, Pereaksi, 1699
Dequalinium Chloride, 297
Desain dan Analisis Penetapan Hayati, 1366
Deslanosida, 300
Deslanoside Injection, 301
Deslanoside, 300
Desoksümetason, 302
Desoximetasone, 302
Dexamethasone Acetate, 280
Dexamethasone Elixir, 277
Dexamethasone Injection, 278
Dexamethasone Sodium Phosphate Injection, 283
Dexamethasone Sodium Phosphate, 281
Dexamethasone Tablet, 279
Dexamethasone, 276
Dexbrompheniramine Maleate, 284
Dexchlorpheniramine Maleate Oral Solution, 286
Dexchlorpheniramine Maleate Tablet, 287
Dexchlorpheniramine Maleate, 285
Dexpanthenol, 288
Dextran 40 Injection, 291
Dextran 40, 288
Dextran 70 Injection, 293
Dextran 70, 292
Dextromethorphan Hydrobromide Oral Solution, 295
Dextromethorphan Hydrobromide, 294
Dextromethorphan, 294
Dextrose Injection, 297
Dextrose, 296
D-Glukosa P, 1711
Diameter Benang Bedah, 1508
3,3'-Diaminobenzidina Hidroklorida P, 1699
2,3-Diaminonaftalena P, 1699
Diamonium Hidrogen Fosfat P, 1699
Diazepam Injection, 304
Diazepam Tablet, 305
Diazepam, 303
Dibecasin Sulphate, 305
Dibekasin Sulfat, 305
2,6-Dibromokuinon-Klorimida P, 1699
Dibucaine Hydrochloride, 306
Dibukain Hidroklorida, 306
Dibutil Ftalat P, 1700
Diclofenac Potassium Tablet, 328
Diclofenac Potassium, 327
Diclofenac Sodium Delayed-Release Tablet, 331
Diclofenac Sodium, 330
Dicloxacilin Sodium Sterile, 334
Dicloxacillin Sodium Capsule, 334
Dicloxacillin Sodium for Oral Suspension, 335
Dicloxacillin Sodium, 332
Dicumarol, 336
Dicyclomine Hydrochloride, 345
Didanosin untuk Larutan Oral, 309
Didanosin, 307
Didanosine for Oral Solution, 309
Didanosine, 307
Didrogesteron, 310
Dietanolamina P, 1700
Diethylcarbazine Citrate Tablet, 313
Diethylcarbazine Citrate, 312
Diethylstilbestrol, 314
Dietil Eter Anhidrat P, 1700
Dietil Eter P, 1700
Dietilamina P, 1700
Dietilkarbamazin Sirat, 312
Dietilstilbestrol, 314
Difenhidramin Hidroklorida, 315
Difenhidramin Teoklat, 338
Difenil Eter P, 1700
Difenilamin LP, 1700
Difenilamina P, 1700
Difenilkarbazida LP, 1700
Difenilkarbazida P, 1700
Difenilkarbazon LP, 1700
Difenilkarbazon P, 1700
Difenoksilat Hidroklorida, 317
Difraksi Sinar-X, 1508
Digesti Pankreatin Kasein P, 1700
Digesti Papaik Tepung Kedelai P, 1701
Digesti Peptik Jaringan Hewan P, 1702
Digitalis Folium, 317
Digitalis Pówder, 318
Digitalis Tablet, 319
Digitoksin, 320
Digitoxin Tablet, 321
Digitoxin, 320
Digoksin, 322
Digoxin Tablet, 323
Digoxin, 322
Dihidroergotamin Mesilat, 324
Dihidrostreptomisin Sulphate, 326
Dihydroergotamin Mesylate, 324
Dihydrostreptomycin Sulfate, 326
Diisopropil Eter P, 1702
Dikalium Fosfat P, 1702
Dikalium Hidrogen Fosfat P, 1702
Diklofenak Kalium, 327
Diklofenak Natrium, 330
Dikloksasilin Natrium Steril, 334
Dikloksasilin Natrium Untuk Suspensi Oral, 335
Dikloksasilin Natrium, 332
1,2-Dikloroetana P, 1703
Diklorofluoresein LP, 1703
Diklorofluoresein P, 1703
2,6-Diklorokuinon-Klorimida P, 1703
Diklorokuinonkloroimida P, 1703
Diklorometana P, 1703
Diklorotetra Fluoroetana P, 1703
Dikumarol, 336
Diltiazem Hidroklorida, 336
Diltiazem Hydrochloride Tablet, 338
Diltiazem Hydrochloride, 336
Diluted Alcohol, 401
Diluted Isosorbide Dinitrate, 580
Diluted Isosorbide Mononitrate, 584
Diluted Nitroglycerin, 958
Dimenhidrinat, 338
Dimenhydrinate Tablet, 339
Dimenhydrinate, 338
Dimercaprol, 340
Dimerkaprol, 340
Dimethicone, 341
Dimetikon, 341
Dimetil Sulfoksida P, 1704
Dimetilformamida P, 1704
Dimetilglioksima P, 1704
1,2-Dimetoksietana P, 1704
Dinatrium Edetat P, 1704
Dinatrium Edetat, 343
Dinatrium Etilendiaminatetraasetat LP, 1704
Dinatrium Etilendiaminatetraasetat P, 1704
Dinatrium Etilendiaminatetraasetat 0,05 M LV, 1754
Dinatrium Fosfat P, 1704
Dinatrium Hidrogen Fosfat P, 1704
Dinatrium Hidrogen Sirat P, 1704
2,4-Dinitrofenilhidrazin P, 1704
2,4-Dinitrofluorobenzen P, 1704
Dioksan P, 1704
Dioktil Natrium Sulfosuksinat P, 1704
Diphenhydramine Hydrochloride Injection, 315
Diphenhydramine Hydrochloride Oral Solution, 316
Diphenhydramine Hydrochloride, 315

Diphenoxylate Hydrochloride, 317
Diphtheria and Tetanus Vaccine,
Adsorbed, 1299
Diphtheria, Tetanus and Pertussis
Vaccine, Adsorbed, 1300
Diphtheria Antitoxin, 563
Dipikrilamina P, 1704
Dipiridamol, 344
 α - α' -Dipiridil P, 1704
Disiandiamida P, 1704
Disiklomin Hidroklorida, 345
Disodium Edetate, 343
Disopiramide Fosfat, 347
Disopiramide, 346
Disopyramide Phosphate Capsule, 347
Disopyramide Phosphate, 347
Disopyramide, 346
5,5-Ditiobis (Asam 2-Nitrobenzoat) P,
1704
Ditizon LP (A), 1705
Ditizon LP, 1705
Ditizon P, 1704
D-Manitol P, 1723
Dobutamin Hidroklorida, 348
Dobutamin untuk Injeksi, 351
Dobutamine for Injection, 351
Dobutamine Hydrochloride, 348
Dobutamine Injection, 350
Dodesil Natrium Sulfonat P, 1705
Doksilamin Suksinat, 351
Doksisiklin Hiklat, 353
Doksisiklin, 352
Doksorubisin Hidroklorida untuk
Injeksi, 358
Doksorubisin Hidroklorida, 356
Dokusat Natrium P, 1705
Domifen Bromida P, 1705
Dopamin Hidroklorida, 358
Dopamine Hydrochloride Injection,
359
Dopamine Hydrochloride, 358
Doxorubicin Hydrochloride for
Injection, 358
Doxorubicin Hydrochloride, 356
Doxycycline Hyclate Capsule, 355
Doxycycline Hyclate Tablet, 356
Doxycycline Hyclate, 353
Doxycycline, 352
Doxylamine Succinate, 351
Dragendorff LP, 1705
Dried Human Antihemophily Fraction,
472
Droperidol, 360
Dydrogesterone Tablet, 311
Dydrogesterone, 310
Dypiridamol Tablet, 344
Dypiridamol, 344

E

Econazole Nitrat Cream, 365
Econazole Nitrate, 364
Edrofonium Klorida, 361
Edrophonium Chloride, 361

Efedrin Hidroklorida, 363
Efedrin, 362
Ekonazol Nitrat, 364
Ekstrak Akar Manis, 70
Ekstrak Beladona, 212
Ekstrak Daging Sapi P, 1705
Ekstrak dan Ekstrak Cair, 47
Ekstrak Kering Hiosiamus, 545
Ekstrak Ragi P, 1706
Elastic Adhesive Dressing, 1005
Elastisitas, 1510
Elektroforesis, 1511
Elikzir Deksametason, 277
Emas Klorida LP, 1706
Emas Klorida P, 1706
Emetin Hidroklorida, 365
Emetine Hydrochloride Injection, 366
Emetine Hydrochloride, 365
Emulsi, 46
Emulsion, 46
Enalapril Maleat, 367
Enalapril Maleate Tablet, 368
Enalapril Maleate, 367
Endotoksin Bakteri, 1406
Enfluran, 370
Enflurane, 370
Enzim Basa Fosfatase P, 1706
Eosin Y LP, 1706
Eosin Y P, 1706
Ephedrine Hydrochloride Tablet, 363
Ephedrine Hydrochloride, 363
Ephedrine, 362
Epinefrin Bitartrat, 372
Epinephrine Bitartrate, 372
Epinephrine Injection, 373
Ergocalciferol, 374
Ergokalsiferol, 374
Ergometrin Maleat, 375
Ergometrin Maleate Injection, 375
Ergometrine Maleat Tablet, 377
Ergonovin Maleat, 375
Ergotamin Tartrat, 378
Ergotamine Tartrate And Caffeine
Tablet, 381
Ergotamine Tartrate Injection, 379
Ergotamine Tartrate Tablet, 380
Ergotamine Tartrate, 378
Eriokrom Sianin R LP, 1706
Eriokrom Sianin R P, 1706
Eritromisin Etilsuksinat Untuk
Suspensi Oral, 387
Eritromisin Etilsuksinat, 386
Eritromisin Stearat, 388
Eritromisin, 382
Erythromycin Ethylsuccinate For Oral
Suspension, 387
Erythromycin Ethylsuccinate Tablet,
387
Erythromycin Ointment, 385
Erythromycin Ethylsuccinate Oral
Suspension, 386
Erythromycin Ethylsuccinate, 386
Erythromycin Stearate Tablet, 388
Erythromycin Stearate, 388
Erythromycin Tablet, 385
Erythromycin, 382

Estimasi Distribusi Ukuran Partikel
Dengan Pengayak Analitik, 1514
Estradiol Benzoat, 390
Estradiol Benzoate, 390
Estradiol Cypionate, 391
Estradiol Sipionat, 391
Estradiol, 389
Estriol, 392
Estrogen Terkonjugasi, 393
Etakridin Laktat, 397
Etambutol Hidroklorida, 397
Etanal P, 1706
Etanol 70% P, 80% P, 90% P, 1706
Etanol Absolut P, 1706
Etanol Absolut, 400
Etanol Bebas Aldehida P, 1706
Etanol Dehidrat P, 1706
Etanol Encer P, 1707
Etanol Encer, 401
Etanol Mutlak P, 1707
Etanol Mutlak, 400
Etanol Netral P, 1707
Etanol P, 1706
Etanol, 399
Etenzamide, 407
Eter Bebas Peroksida P, 1707
Eter Minyak Tanah P, 1707
Eter Mutlak P, 1707
Eter P, 1707
Eter, 401
Ethacridine Lactate, 397
Ethambutol Hydrochloride Tablet, 398
Ethambutol Hydrochloride, 397
Ether, 401
Ethinyl Estradiol, 405
Ethisterone, 406
Ethosuximide, 412
Ethoxybenzamide, 407
Ethyl Chloride, 402
Ethylestrenol, 403
Ethylmorphine Chloride, 404
Ethylparaben, 405
Etil Alkohol Absolut P, 1707
Etil Alkohol P, 1707
Etil Asetat P, 1707
Etil Benzoat P, 1707
Etil Eter Anhidrat P, 1707
Etil Eter P, 1707
Etil Klorida, 402
Etil Metil Keton P, 1707
Etil Sianoasetat P, 1707
1-Etilkuinaldinium Iodida P, 1708
Etilen Glikol P, 1708
Etilen Oksida dalam Metilen Klorida P,
1707
Etilen Oksida P, 1707
Etilena Diklorida P, 1707
Etilendiamina P, 1707
Etilestrenol, 403
Etilmorfin Hidroklorida, 404
Etilparaben P, 1708
Etilparaben, 405
Etilnil Estradiol, 405
Etisteron, 406
Etoksibenzamide, 407
Etoposida, 408

Etoposide Capsule, 411
Etoposide Injection, 409
Etoposide, 408
Etosuksimida, 412
Eucalyptus Oil, 878
Eugenol, 412
Eukuinin, 745
Extracts and Fluidextracts, 47

F

Faktor Xa (Faktor X Teraktivasi) untuk Uji Antifaktor Xa P, 1708
Famotidin, 413
Famotidine Tablet, 414
Famotidine, 413
Fast Blue B, Garam P, 1708
Fast Blue Bb, Garam P, 1708
Fehling, Larutan, 1709
Feksofenadin Hidroklorida, 415
Felodipin, 422
Felodipine, 422
1,10-Fenantrolin Hidroklorida P, 1709
1,10-Fenantrolin P, 1709
Fenazopiridin Hidroklorida, 423
Fenfluramin Hidroklorida, 424
Fenil Eter P, 1709
Fenilbutason, 426
Fenilefrin Hidroklorida, 428
3-Fenilfenol P, 1709
Fenilhidrazin Hidroklorida P, 1709
Fenilhidrazin-Asam Sulfat LP, 1709
Fenilmerkuri Asetat, 429
Fenilmerkuri Nitrat P, 1709
Fenilmerkuri Nitrat, 430
Fenilpropanolamin Hidroklorida, 431
Fenilraksa(II) Asetat, 429
Fenilraksa(II) Nitrat, 430
Feniramin Maleat, 432
Fenitoin Natrium, 435
Fenitoin, 433
Fenobarbital Natrium untuk Injeksi, 442
Fenobarbital Natrium, 441
Fenobarbital, 439
Fenofibrat, 443
Fenofibrate, 443
Fenoksibenzamina Hidroklorida P, 1709
Fenol Cair P, 1709
Fenol Cair, 445
Fenol Murni P, 1709
Fenol P, 1709
Fenol Sulfonftalein LP, 1709
Fenol, 444
Fenolftalein Encer LP, 1709
Fenolftalein LP, 1709
Fenolftalein P, 1709, 1746
Fenolftalein, 445
Fenoterol Hidrobromida, 446
Fentanil Sitrat, 447
Feri Klorida P, 1709
Feroiin Sulfat LP, 1709
Ferrous⁵⁹ Citrate Injection, 227

Ferrous Fumarate Tablet, 229
Ferrous Fumarate, 227
Ferrous Gluconate, 230
Ferrous Sulfate, 231
Fexofenadine Hydrochloride Capsule, 417
Fexofenadine Hydrochloride Tablet, 419
Fexofenadine Hydrochloride, 415
Finasterid, 449
Finasteride, 449
Fitonadion, 450
Floroglusinol P, 1710
Flucloroloni Acetonidum, 457
Flucloxacilline Sodium, 456
Fludrocortisone Acetate, 452
Fludrokortison Asetat, 452
Flufenazin Dekanoat, 453
Flufenazin Enantat, 454
Flufenazin Hidroklorida, 455
Flukloksasilin Natrium, 456
Fluklorolon Asetonida, 457
Fluocinolone Acetonide, 469
Fluocortolone Hexanoate, 458
Fluocortolone Pivalate, 459
Fluokortolon Heksanoat, 458
Fluokortolon Pivalat, 459
Fluoksetin Hidroklorida, 460
Fluoksimesteron P, 1710
Fluoksimesteron, 465
Fluorescein Sodium, 466
Fluoresein Natrium, 466
Fluoreskamina P, 1710
1-Fluoro-2,4 Dinitrobenzen P, 1710
Fluorouracil Injection, 468
Fluorouracil, 466
Fluorourasil, 466
Fluosinolon Asetonida, 469
Fluoxetine Capsule, 461
Fluoxetine Hydrochloride, 460
Fluoxetine Tablet, 463
Fluoxymesterone, 465
Fluphenazine Decanoate, 453
Fluphenazine Enantate, 454
Fluphenazine Hydrochloride Tablet, 456
Fluphenazine Hydrochloride, 455
Flurasepam Hidroklorida, 469
Flurazepam Hydrochloride, 469
Flurbiprofen Natrium, 471
Flurbiprofen Sodium, 471
Folic Acid Tablet, 154
Folic Acid, 153
Folin-Ciocalteu Fenol LP, 1710
Formaldehida LP, 1710
Formamida P, 1710
Fosfor Pentoksida P, 1710
Fraction Factor IX Desiccate, 473
Fraksi Faktor IX Kering, 473
Fraksi Faktor VIII Kering, 472
Fraksi Protein Plasma, 475
Framycetin Gauze Dressing, 632
Fresh Frozen Plasma, 1031
Ftalat Dikarbokaldehida P, 1710
Fukhsin Basa P, 1710
Fukhsin-Asam Sulfat LP, 1710

Furfural P, 1710
Furosemida, 477
Furosemide Injections, 478
Furosemide Tablet, 479
Furosemide, 477
Fusidic Acid, 155

G

Gabapentin Capsule, 482
Gabapentin, 480
Galaktosa P, 1710
Gallium Citrate Ga⁶⁷ Injection, 483
Garam Biru B Tahan Cuci P, 1710
Garam Empedu P, 1710
Garam Fast Blue B P, 1711
Garam Inggris, 806
Garam Natrium Asam 1-Pentasulfonat P, 1710
Garam Natrium Asam Kromotropat P, 1710
Garam Nitroso R P, 1711
Garam Oralit, 484
Gel Aluminium Hidroksida Kering, 99
Gel Aluminium Hidroksida, 98
Gel Asam Retinoat, 162
Gel Benzoil Peroksida, 223
Gel, 47
Gelatin LP, 1711
Gelatin Sponge, 1214
Gelatin, 487
Gel, 47
Gemfibrosil, 488
Gemfibrozil Capsule, 489
Gemfibrozil Tablet, 490
Gemfibrozil, 488
Gentamisin Sulfat, 491
Gentamycin Sulfate Cream, 493
Gentamycin Sulfate Injection, 492
Gentamycin Sulfate Ointment, 493
Gentamycin Sulfate Ophthalmic Ointment, 493
Gentamycin Sulfate Ophthalmic Solution, 494
Gentamycin Sulfate, 491
Gentian Violet, 494
Gips Pembalut, 495
Glacial Acetic Acid, 144
Glibenclamide Tablet, 498
Glibenclamide, 496
Glibenklamida, 496
Glielazide Tablet, 500
Glielazide, 499
Glielazida, 499
Glimepirida, 501
Glimepiride Tablet, 503
Glimepiride, 501
Glioksal-Bis(-2-Hidroksianil) P, 1711
Glipizida, 504
Glipizide Tablet, 506
Glipizide, 504
Gliseril Guaiakolat, 515
Gliserin, 507
Gliserol P, 1711

Glisin P, 1711
Glisin, 509
Glukosa, 296
Glutetimida, 509
Glutetimide, 509
Glycerin, 507
Glycine, 509
Glycyrrhizae Radix, 69
Glycyrrhizae Succus, 70
Gom Akasia, 510
Gom Arab, 510
Gonadotropin Korionik untuk Injeksi, 513
Gonadotropin Korionik, 512
Granul Zink P, 1711
Griseofulvin Tablet, 515
Griseofulvin, 513
Guaifenesin Tablet, 517
Guaifenesin, 515
Guanin Hidroklorida P, 1711
Gum Acacia, 510

H

Halcinonide, 521
Haloperidol Injection, 518
Haloperidol Tablet, 519
Haloperidol, 518
Halotan, 520
Halothane, 520
Halsinonida, 521
Heksadesil Heksadekanoat P, 1711
Heksaklorofen, 522
Heksametildisilazana P, 1711
Heksamin P, 1712
Heksana P, 1712
Heksana Pelarut P, 1712
Heksanitrodifenilamina P, 1712
Heksilamina P, 1712
Helium P, 1712
Heparin Natrium, 523
Heparin Sodium Injection, 525
Heparin Sodium, 523
Hepatitis B Immunoglobulin, 559
Hepatitis B Vaccine Human Plasma Origin, 1301
Herba Beladona, 213
Hexachlorophene, 522
Hidralazin Hidroklorida, 525
Hidrazin Hidrat P, 85% dalam Air, 1712
Hidrazin Sulfat P, 1712
Hidrogen Peroksida LP, 1713
Hidrogen Peroksida P, 1712
Hidrogen Peroksida Pekat, 528
Hidrogen Sulfida LP, 1713
Hidrogen Sulfida P, 1713
Hidroklorotiazid, 530
Hidrokortison Asetat, 534
Hidrokortison Butirat, 536
Hidrokortison, 533
4-Hidroksibifenil P, 1714
Hidroksilamin Hidroklorida LP, 1713
Hidroksilamin Hidroklorida P, 1713

Hidroksiprogesteron Kaproat, 538
Hidroksitoluen Terbutilasi P, 1713
Hidroksizin Hidroklorida, 539
Hidroksokobalamin, 540
Hidrokuinon P, 1713
Hidrokuinon, 529
Hijau Berlian P, 1713, 1746
Hijau Bromokresol LP, 1713
Hijau Bromokresol P, 1713, 1746
Hijau Malakit LP, 1713
Hijau Malakit Oksalat P, 1713, 1746
Hijau Malakit P, 1713
Hijau Metil P, 1713
Hiosiamin Sulfat, 542
Hiosin Butilbromida, 545
Hipoksantin P, 1713
Hitam Eriokrom T LP, 1713
Hitam Eriokrom T P, 1713, 1746
Hitam Eriokrom T, Encer, 1725, 1746
Hitam Mordant I1 P, 1713
Hitam Mordant Campur P, 1713
Hitam Naftalen 12 B P, 1713
Hitam Naftalen LP, 1713
Holmium Oksida P, 1713
Holmium Perklorat LP, 1713
Homatropin Hidrobromida P, 1714
Homatropin Hidrobromida, 549
Homatropine Hydrobromide Ophthalmic Solution, 550
Homatropine Hydrobromide, 549
Human Albumin Solution, 72
Hydralazine Hydrochloride, 525
Hydrochloric Acid, 156
Hydrochlorothiazide Tablet, 531
Hydrochlorothiazide, 530
Hydrocortisone Acetate Cream, 536
Hydrocortisone Acetate, 534
Hydrocortisone Butyrate, 536
Hydrocortisone Ointment, 534
Hydrocortisone, 533
Hydrogene Peroxide Concentrate, 528
Hydrogene Peroxide Solution Topical, 527
Hydroquinone Cream, 529
Hydroquinone, 529
Hydrous Benzoyl Peroxide, 225
Hydroxizine Hydrochloride, 539
Hydroxocobalamin, 540
Hydroxyprogesterone Caproate Injection, 538
Hydroxyprogesterone Caproate, 538
Hyoscine Butylbromide, 545
Hyoscine Hydrobromide Injection, 547
Hyoscyamine Sulfate, 542
Hyoscyamus Dried Extract, 545
Hyoscyamus Herbs, 543

I

Ibuprofen Oral Suspension, 552
Ibuprofen Tablet, 554
Ibuprofen, 551
Ichtammol, 557

Identifikasi Basa Nitrogen Organik, 1420
Identifikasi Secara Kromatografi Lapis Tipis, 1421
Identifikasi Serat, 1518
Identifikasi Tetrasiklin, 1420
Idoksuridin, 555
Idoxuridine Ophthalmic Ointment, 556
Idoxuridine, 555
Ikhtamol, 557
Ikhtiol, 557
Imidazol P, 1714
Iminostilben P, 1714
Imipramin Hidroklorida, 557
Imipramine Hydrochloride, 557
Imunosera, 47
Implan, 48
Implant, 48
Imunoglobulin Tetanus, 562
Imunoglobulin Campak, 559
Imunoglobulin Hepatitis B, 559
Imunoglobulin Normal, 560
Imunoglobulin Rabies, 561
Imunoserum Botulinum, 562
Imunoserum Difteri, 563
Imunoserum Tetanus, 564
Imunoserum, 47
Indeks Pengembangan, 1519
Indigo Karmin LP, 1714
Indigo Karmin LV, 1754
Indigo Karmin P, 1714
Indikator Biologik untuk Sterilisasi, 1633
Indium ¹¹¹In Oxyquinoline Solution, 565
Indium ¹¹¹In Pentetate Injection, 565
Indofenol-Asetat LP, 1714
Indometasin, 566
Indomethacin Capsule, 567
Indomethacin, 566
Inhalasi, 48
Inhalation, 48
Injeksi Albumin Teriodinasi ¹²⁵I, 73
Injeksi Albumin Teriodinasi ¹³¹I Teragregasi, 74
Injeksi Albumin Teriodinasi ¹³¹I, 74
Injeksi Amfetamin Sulfat, 103
Injeksi Amikasin Sulfat, 108
Injeksi Aminofilin, 112
Injeksi Asam Askorbat, 150
Injeksi Atrakurium Besilat, 189
Injeksi Atropin Sulfat, 191
Injeksi Besi(II)⁵⁹ Sitrat, 227
Injeksi Betametason Natrium Fosfat, 239
Injeksi Biperiden Laktat, 243
Injeksi Biru Metilen, 863
Injeksi Bupivakain Hidroklorida, 262
Injeksi Deksametason Natrium Fosfat, 283
Injeksi Deksametason, 278
Injeksi Dekstran 40, 291
Injeksi Dekstran 70, 293
Injeksi Dekstrosa, 297
Injeksi Deslanosida, 301
Injeksi Diazepam, 304

- Injeksi Difenhidramin Hidroklorida, 315
Injeksi Dobutamin, 350
Injeksi Dopamin Hidroklorida, 359
Injeksi Emetin Hidroklorida, 366
Injeksi Epinefrin, 373
Injeksi Ergometrin Maleat, 376
Injeksi Ergonovin Maleat, 376
Injeksi Ergotamin Tartrat, 379
Injeksi Etoposida, 409
Injeksi Fenitoin Natrium, 437
Injeksi Fenobarbital Natrium, 442
Injeksi Fentanil Sitrat, 448
Injeksi Fitonadion, 451
Injeksi Fluorourasil, 468
Injeksi Furosemida, 478
Injeksi Galium ⁶⁷Ga Sitrat, 483
Injeksi Gentamisin Sulfat, 492
Injeksi Glukosa, 297
Injeksi Haloperidol, 518
Injeksi Heparin Natrium, 525
Injeksi Hidroksiprogesteron Kaproat, 538
Injeksi Indium ¹¹¹In Pentetat, 565
Injeksi Insulin Netral, 571
Injeksi Isoksuprin Hidroklorida, 577
Injeksi Kalsium Glukonat, 601
Injeksi Kalsium Klorida, 604
Injeksi Kanamisin Sulfat, 609
Injeksi Ketamin Hidroklorida, 635
Injeksi Ketorolak Trometamin, 641
Injeksi Klindamisin, 659
Injeksi Klonidin Hidroklorida, 677
Injeksi Klorfeniramin Maleat, 700
Injeksi Klorokuin Hidroklorida, 710
Injeksi Klorpromazin Hidroklorida, 712
Injeksi Kofein Sitrat, 729
Injeksi Kortikotropin, 736
Injeksi Leukovorin Kalsium, 764
Injeksi Lidokain Hidroklorida Dan Epinefrin, 778
Injeksi Lidokain Hidroklorida, 777
Injeksi Lignokain Hidroklorida, 777
Injeksi Linkomisin Hidroklorida, 781
Injeksi Luminal Natrium, 442
Injeksi Magnesium Sulfat, 807
Injeksi Manitol, 811
Injeksi Menadion, 830
Injeksi Metilergometrin Maleat, 854
Injeksi Metilergonovin Maleat, 854
Injeksi Metiltionin Klorida, 863
Injeksi Metoklopramida Hidroklorida, 865
Injeksi Metotreksat, 871
Injeksi Metronidazol, 873
Injeksi Morfin Sulfat, 888
Injeksi Nandrolon Dekanoat, 895
Injeksi Nandrolon Fenpropionat, 897
Injeksi Natrium Bikarbonat, 909
Injeksi Natrium Fosfat ³²P, 911
Injeksi Natrium Iodohipurat ¹²³I, 915
Injeksi Natrium Iodohipurat ¹³¹I, 916
Injeksi Natrium Klorida Majemuk, 918
Injeksi Natrium Klorida P, 1714
Injeksi Natrium Klorida, 918
Injeksi Natrium Kromat ⁵¹Cr, 919
Injeksi Natrium Perteknetat ^{99m}Tc, 924
Injeksi Natrium Subkarbonat, 909
Injeksi Natrium Tiosulfat, 928
Injeksi Neostigmin Metilsulfat, 931
Injeksi Nitrogliserin, 960
Injeksi Oksitosin, 977
Injeksi Ondansetron, 985
Injeksi Pankuronium Bromida, 994
Injeksi Papaverin Hidroklorida, 995
Injeksi Petidin Hidroklorida, 1012
Injeksi Prokain Hidroklorida, 1059
Injeksi Prometazin Hidroklorida, 1063
Injeksi Propanolol Hidroklorida, 1068
Injeksi Protamin Sulfat, 1078
Injeksi Ranitidin, 1084
Injeksi Ringer Laktat, 1105
Injeksi Ringer, 918, 1104
Injeksi Ros Bengal Natrium ¹³¹I, 1116
Injeksi Sefazolin, 1138
Injeksi Sefotaksim, 1150
Injeksi Seftazidim, 1159
Injeksi Sefizoksim, 1163
Injeksi Seftriakson, 1165
Injeksi Sianokobalamin, 1175
Injeksi Skopolamin Hidrobromida, 1208
Injeksi Streptomisin, 1223
Injeksi Sufentanil Sitrat, 1226
Injeksi Sulfametoksazol dan Trimetoprim, 1235
Injeksi Talium ²⁰¹Ti Klorida, 1245
Injeksi Tiamin Hidroklorida, 1266
Injeksi Tobramisin, 1277
Injeksi Verapamil Hidroklorida, 1315
Injeksi Vitamin B1, 1266
Injeksi Vitamin C, 150
Injeksi Zidovudin, 1327
Inositol Nicotinate, 568
Inositol Nikotinat, 568
Insulin, 569
Iodinated ¹²⁵I Albumin Injection, 73
Iodinated ¹³¹I Albumin Aggregated Injections, 74
Iodinated ¹³¹I Albumin Injections, 74
Iodine Tincture, 572
Iodine, 571
Iodobromida LP, 1714
Iodohipurate Sodium ¹²³I Injection, 915
Iodohipurate Sodium ¹³¹I Injection, 916
Iodoklorhidroksikuinolin, 663
Iodoklorida LP, 1714
Iodoplatinat LP, 1714
Iodum 0,1 N LV, 1754
Iodum Bromida P, 1714
Iodum LP, 1714
Iodum Monoklorida P, 1714
Iodum P, 1714
Iodum Tingtur, 572
Iodum, 571
Iodum-Kalium Iodida LP, 1714
Ipecacuanhae Radix, 65
Irbesartan and Hydrochlorothiazide Tablet, 575
Irbesartan Tablet, 574
Irbesartan, 572
Irigasi, 48
Irrigation, 48
Isi Kolom Untuk Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, 1714
Isi Kolom Untuk Kromatografi Gas P, 1714
Isi Minimum, 1519
Isoamil Alkohol P, 1714
Isobutil Alkohol P, 1714
Isoksuprin Hidroklorida, 576
Isoniazid P, 1714
Isoniazid Tablet, 579
Isoniazid, 578
Isooktana P, 1714
Isopentil Alkohol P, 1714
Isopropanol Dehidrat P, 1714
Isopropanol P, 1714
Isopropil Alkohol P, 1714
Isopropil Eter P, 1714
Isopropil Miristat P, 1714
Isopropilamin P, 1714
Isosorbid Dinitrat Encer, 580
Isosorbid Mononitrat Encer, 584
Isosorbide Dinitrate Extended-Release Tablet, 581
Isosorbide Dinitrate Sublingual Tablet, 583
Isosorbide Dinitrate Tablet, 581
Isosorbide Mononitrate Extended-Release Tablet, 588
Isosorbide Mononitrate Tablet, 586
Isoxsuprine Hydrochloride Injection, 577
Isoxsuprine Hydrochloride, 576
- ## J
- Jingga Metil P, 1715, 1746
Jingga Xilenol Campur P, 1715
Jingga Xilenol LP, 1715
Jingga Xilenol P, 1715, 1746
Jumlah Benang Per Satuan Panjang, 1519
- ## K
- Kadar Zink Oksida dalam Massa Perekat, 1440
Kadmium Asetat P, 1715
Kadmium P, 1715
Kadmium Sulfat P, 1715
Kalamina, 593
Kalium Antimonat LP, 1716
Kalium Antimonat P, 1715
Kalium Arsenit 0,1 N LV, 1755
Kalium Asetat LP, 1716
Kalium Asetat P, 1716
Kalium Besi(III) Sianida P, 1716
Kalium Bifosfat P, 1716
Kalium Bikromat LP, 1716
Kalium Bikromat P, 1716

- Kalium Bismut Iodida LP, 1716
Kalium Bisulfat P, 1716
Kalium Bromat 0,1 N LV, 1755
Kalium Bromat P, 1716
Kalium Bromida Ir P, 1716
Kalium Bromida P, 1716
Kalium Bromida-Bromat 0,1 N LV, 1755
Kalium Dihidrogen Fosfat P, 1716
Kalium Ferisianida P, 1716
Kalium Ferosianida P, 1716
Kalium Fosfat Dibasa P, 1716
Kalium Fosfat Monobasa P, 1716
Kalium Heksasianoferat(II) LP, 1716
Kalium Heksasianoferat(II) P, 1716
Kalium Heksasianoferat(III) LP, 1716
Kalium Heksasianoferat(III) P, 1716
Kalium Hidroksida 1 N LV, 1755
Kalium Hidroksida Etanol 0,5 N LV, 1755
Kalium Hidroksida Etanol P, 1717
Kalium Hidroksida Lp, 1717
Kalium Hidroksida Metanol 0,1 N LV, 1755
Kalium Hidroksida P, 1717
Kalium Iodat 0,05 M LV, 1756
Kalium Iodat P, 1717
Kalium Iodida LP, 1717
Kalium Iodida P, 1717
Kalium Iodida, 593
Kalium Iodobismutat Asetat LP, 1717
Kalium Iodobismutat Encer LP, 1717
Kalium Iodobismutat LP, 1717
Kalium Iodobismutat Termodifikasi LP, 1717
Kalium Iodoplatinat LP, 1717
Kalium Karbonat Anhidrat P, 1717
Kalium Karbonat P, 1717
Kalium Klorat P, 1717
Kalium Klorida Ir P, 1717
Kalium Klorida, 594
Kalium Kloroplatinat P, 1717
Kalium Kromat LP, 1717
Kalium Kromat P, 1717
Kalium Natrium Tartrat P, 1717
Kalium Nitrat P, 1717
Kalium Nitrit P, 1717
Kalium Permanganat 0,1 N LV, 1756
Kalium Permanganat LP, 1717
Kalium Permanganat P, 1717
Kalium Permanganat, 595
Kalium Piro sulfat P, 1717
Kalium Raksa(II)-Iodida Alkalis LP, 1718
Kalium Raksa(II)-Iodida LP, 1717
Kalium Sianida LP, 1718
Kalium Sianida P, 1718
Kalium Sianida Pbt LP, 1718-
Kalium Sulfat P, 1718
Kalium Sulfoguaiakolat, 595
Kalium Telurit P, 1718
Kalium Tembaga(II) Tartrat LP, 1718
Kalium Tiosianat P, 1718
Kalkon Campuran P, 1718
Kalkon P, 1718
Kalsitriol, 596
Kalsium Asetat Anhidrat P, 1718
Kalsium Asetat P, 1718
Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat, 597
Kalsium Glukonat, 599
Kalsium Hidrogen Fosfat Anhidrat, 597
Kalsium Hidroksida LP, 1718
Kalsium Hidroksida P, 1718
Kalsium Hidroksida, 601
Kalsium Karbonat P, 1718
Kalsium Karbonat, 602
Kalsium Klorida Anhidrat P, 1718
Kalsium Klorida LP, 1718
Kalsium Klorida P, 1718
Kalsium Klorida, 604
Kalsium Laktat, 605
Kalsium Pantotenat P, 1718
Kalsium Pantotenat, 606
Kalsium Sulfat LP, 1718
Kalsium Sulfat P, 1718
Kalsium Sulfat, 606
Kamfer, 607
Kanamisin Sulfat, 607
Kanamycin Sulphate Capsule, 609
Kanamycin Sulphate Injection, 607
Kanamycin Sulphate, 607
Kandungan Antiseptik Dalam Pembalut, 1440
Kandungan Zat Antimikroba, 1441
Kanji Iodida, Pasta LP, 1719
Kanji Larut P, 1719
Kanji LP, 1718
Kanji P, 1718
Kanji, Lendir LP, 1719
Kanji-Kalium Iodida LP, 1719
Kaolin Ringan P, 1719
Kaolin Ringan, 610
Kaolin, Suspensi LP, 1719
Kapas Murni, 611
Kapas Tidak Berlemak, 611
Kapasitas Penetralkan Asam, 1444
Kapsul Amoksisilin, 121
Kapsul Ampisilin, 129
Kapsul Asam Mefenam, 157
Kapsul Asam Valproat, 168
Kapsul Asebutolol Hidroklorida, 171
Kapsul Azitromisin, 199
Kapsul Demeklosiklin Hidroklorida, 299
Kapsul Dikloksasilin Natrium, 334
Kapsul Disopiramida Fosfat, 347
Kapsul Doksisiklin Hikat, 355
Kapsul Etoposida, 411
Kapsul Feksofenadin Hidroklorida, 417
Kapsul Fenitoin Natrium, 438
Kapsul Fluoksetin, 461
Kapsul Gabapentin, 482
Kapsul Gemfibrosil, 489
Kapsul Indometasin, 567
Kapsul Kanamisin Sulfat, 609
Kapsul Ketoprofen, 639
Kapsul Klindamisin Hidroklorida, 661
Kapsul Klofazimin, 667
Kapsul Klomipramin Hidroklorida, 673
Kapsul Kloramfenikol, 685
Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida dan Klidinium Bromida, 697
Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida, 695
Kapsul Lepas Tunda Lansoprazol, 759
Kapsul Lepas Tunda Omeprazol, 980
Kapsul Linkomisin Hidroklorida, 782
Kapsul Loperamida Hidroklorida, 786
Kapsul Natrium Iodida ¹²³I, 912
Kapsul Natrium Iodida ¹³¹I, 913
Kapsul Nifedipin, 939
Kapsul Nitrofurantoin, 955
Kapsul Piroksikam, 1030
Kapsul Rifampisin dan Isoniazid, 1098
Kapsul Rifampisin, 1095
Kapsul Sefadrosil, 1125
Kapsul Sefaklor, 1129
Kapsul Sefaleksin, 1132
Kapsul Sefradin, 1155
Kapsul Sianokobalamin ⁵⁷Co, 1176
Kapsul Sikloserin, 1183
Kapsul Stavudin, 1218
Kapsul Tetrasiklin Fosfat Kompleks, 1263
Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida, 1260
Kapsul Zidovudin, 1328
Kapsul, 49
Kaptopril, 612
Karbamazepin, 614
Karbidoopa, 618
Karbonoksamin Maleat, 619
Karboksimetil selulosa Natrium, 620
Karbomer P, 1719
Karbon Aktif P, 1719
Karbon Dekolorisasi P, 1719
Karbon Dioksida P, 1719
Karbon Dioksida, 620
Karbon Disulfida P, 1719
Karbon Organik Total, 1520
Karbon Tetraklorida P, 1719
Karboplatin untuk Injeksi, 623
Karboplatin, 621
Karisoprodo, 624
Karvedilol, 626
Kasa Pembalut Framisetin, 632
Kasa Pembalut Klorheksidin, 633
Kasa Pembalut, 630
Kasein P, 1719
Katekol P, 1719
Kejernihan dan Warna Larutan, 1521
Kelarutan dalam Etanol, 1445
Kerapatan Serbuk Ruahan dan Serbuk Mampat, 1523
Kertas Fenolftalein P, 1748
Kertas Kanji Iodida P, 1748
Kertas Kuning Tiazol P, 1748
Kertas Lakmus Biru P, 1748
Kertas Lakmus Merah P, 1748
Kertas Merah Kongo P, 1748
Kertas Metil Hijau-Raksa Iodida P, 1748
Kertas Raksa(II) Bromida P, 1748
Kertas Saring, Kuantitatif, 1719
Kertas Tembaga(II) Sulfat P, 1748
Kertas Timbal(II) Asetat P, 1748

- Kesempurnaan Melarut, 1526
Keseragaman Sediaan, 1526
Kesetaraan Natrium Klorida
Dan Penurunan Titik Beku (°),
1788
Ketahanan Terhadap Air, 1529
Ketamin Hidroklorida, 634
Ketamine Hydrochloride, 634
Ketamine Hydrochloride Injection, 635
Ketentuan Umum, 33
Ketoconazole Tablet, 637
Ketoconazole, 636
Ketokonazol, 636
Ketoprofen Capsule, 639
Ketoprofen, 638
Ketorolac Tromethamine Injection, 641
Ketorolac Tromethamine Tablet, 642
Ketorolac Tromethamine, 640
Ketorolak Trometamin, 640
Kieselgur P, 1719
Kimotripsin, 643
Klaritromisin untuk Suspensi Oral, 646
Klaritromisin, 644
Klawulanat Kalium, 651
Klemastin Fumarat, 654
Klidinium Bromida, 657
Klindamisin Fosfat, 658
Klindamisin Hidroklorida, 660
Klindamisin Palmitat Hidroklorida,
662
Klindamisin untuk Injeksi, 660
Kliokuinol, 663
Klobetasol Propionat, 664
Klofazimin, 666
Kloksasilin Natrium, 668
Klomifen Sitrat, 669
Klomipramin Hidroklorida, 671
Klonazepam, 674
Klonidin Hidroklorida, 676
Klopidogrel Bisulfat, 679
Klor LP, 1719
Klor P, 1719
Kloral Hidrat, 682
Kloralhidrat LP, 1719
Kloralhidrat P, 1719
Klorambusil, 683
Kloramfenikol Natrium Suksinat untuk
Injeksi, 689
Kloramfenikol Natrium Suksinat, 688
Kloramfenikol Palmitat, 690
Kloramfenikol, 684
Kloramin T P, 1719
Klorbutol Anhidrat, 706
Klorbutol, 706
Klordiazepoksida Hidroklorida, 694
Klordiazepoksida, 692
Klorfeniramin Maleat, 699
Klorheksidin Asetat P, 1719
Klorheksidin Asetat, 701
Klorheksidin Hidroklorida, 704
Klorin LP, 1720
Klorobenzon P, 1720
Klorobutanol Anhidrat, 706
1-Klorobutan P, 1720
Klorobutanol P, 1720
Klorobutanol, 706
Kloroform Bebas Etanol P, 1720
Kloroform P, 1720
Kloroform, 707
Klorokresol, 707
Klorokuin Fosfat, 708
Klorokuin Sulfat, 710
Klorokuin, 708
Klorotrimetilsilan P, 1720
Klorpromazin Hidroklorida, 712
Klorpropamida, 715
Klortalidon, 717
Klorzoksazon, 719
Klotrimazol, 721
Kobalt(II) Asetat P, 1720
Kobalt(II) Klorida LK, 1751
Kobalt(II) Klorida LP, 1720
Kobalt(II) Klorida P, 1720
Kobalt(II) Nitrat P, 1720
Kobalt(II) Uranil Asetat LP, 1720
Kodein Fosfat P, 1720
Kodein Fosfat, 725
Kodein Hidroklorida, 727
Kodein, 724
Kofein, 728
Kokain Hidroklorida, 730
Kolekalsiferol, 731
Kolin Klorida P, 1720
Kolistin Sulfat, 733
Kolkhisin, 734
Koloidal Atapulgit Teraktivasi, 735
Konduktivitas Air, 1529
Kortikotropin untuk Injeksi, 738
Kortison Asetat, 738
Kreolin, 742
Kresol, 742
Krim Asam Retinoat, 163
Krim Asiklovir, 181
Krim Betametason Dipropionat, 236
Krim Betametason Valerat, 241
Krim Ekonazol Nitrat, 365
Krim Gentamisin Sulfat, 493
Krim Hidrokortison Asetat, 536
Krim Hidrokuinon, 529
Krim Klobetasol Propionat, 666
Krim Kloramfenikol, 686
Krim Klotrimazol, 722
Krim Mikonazol Nitrat, 876
Krim Mometason Furoat, 885
Krim Nistatin, 950
Krim Prednisolon, 1049
Krim Tretinoin, 1284
Krim, 51
Kristal Violet LP, 1720
Kristal Violet P, 1720, 1746
Krom Azurol S P, 1720
Kromatografi, 1531
Kromium Trioksida P, 1720
Ksin Basil Calmette-Guerin Beku
Kering, - 1193 -
Kuinalizarin P, 1721
Kuinin Sulfat, 743
Kuinin Etilkarbonat, 745
Kuinin Hidroklorida, 747
Kuinin Sulfat, 748
Kulit Kina, 750
Kuning Tiazol P, 1721
Kuning Titan LP, 1721
Kuning Titan P, 1721
- ## L
- Lakmus LP, 1721
Lakmus P, 1721, 1746
Laktofenol P, 1721
Laktosa Anhidrat, 752
Laktosa Monohidrat, 753
Laktosa P, 1721
Lamivudin, 754
Lamivudine, 754
Lanatosida C, 756
Lanatoside C, 756
Lanolin, 760
Lansoprazol, 757
Lansoprazole Delayed-Released
Capsule, 759
Lansoprazole, 757
Lantanum Klorida P, 1721
Lantanum Nitrat P, 1721
L-Arabinosa P, 1685
Larutan Albumin, 72
Larutan Amonia Encer P, 1721
Larutan Asetilsistein, 177
Larutan Baku Arsen (1 bpj As), 1721
Larutan Baku Arsen (10 bpj As), 1721
Larutan Baku Besi (10 bpj Fe), 1721
Larutan Baku Besi (2 bpj Fe), 1721
Larutan Baku Besi (20 bpj Fe), 1721
Larutan Baku Diklorofenol-Indofenol
LV, 1756
Larutan Baku Magnesium (10 bpj Mg),
1721
Larutan Baku Nitrat (100 bpj NO₃),
1721
Larutan Baku Perak (5 bpj Ag), 1721
Larutan Baku Raksa (5 bpj Hg), 1721
Larutan Baku Tembaga (10 bpj Cu),
1721
Larutan Baku Timbal (1 bpj Pb), 1721
Larutan Baku Timbal (10 bpj Pb), 1721
Larutan Baku Timbal (20 bpj Pb), 1721
Larutan Dapar, 1749
Larutan Empirik, 1751
Larutan Fehling, 1721
Larutan Indium ¹¹¹In Oksikuinolin, 565
Larutan Klorheksidin Glukonat, 702
Larutan Kolorimetrik, 1751
Larutan Molar, 1751
Larutan Natrium Iodida ¹²³I, 913
Larutan Natrium Iodida ¹³¹I, 914
Larutan Natrium Klorida Isotonik,
1721
Larutan Normal, 1751
Larutan Oral Metadon Hidroklorida,
842
Larutan Oral Deksklorfeniramin
Hidroklorida, 286
Larutan Oral Kloramfenikol, 686
Larutan Oral Loratadin, 790
Larutan Oral Metoklopramid
Hidroklorida, 866

Larutan Oral Parasetamol, 999
Larutan Oral Sianokobalamin ⁵⁷Co, 1176
Larutan Oral Siklosporin, 1185
Larutan Oral Zidovudin, 1329
Larutan Oral-Topikal Lidokain Hidroklorida, 777
Larutan Oral-Topikal Lignokain Hidroklorida, 777
Larutan Pekat Siklosporin untuk Injeksi, 1186
Larutan Protein Plasma, 475
Larutan Timah(II) Klorida Ast, 1722
Larutan Topikal Hidrogen Peroksida, 527
Larutan Topikal Kalsium Hidroksida, 602
Larutan Topikal Klotrimazol, 723
Larutan Topikal Povidon Iodum, 1040
Larutan Volumetrik (LV), 1751
Larutan, 51
Lemak Bulu Domba, 760
Lemak dan Minyak Lemak, 1450
Lembayung Azo P, 1722, 1746
Lembayung Metil LP, 1722
Leucovorin Calcium Injection, 764
Leucovorin Calcium, 764
Leucovorin Calcium Tablet, 765
Leukovorin Kalsium, 764
Levamisol Hidroklorida, 766
Levamisole Hydrochloride Tablet, 767
Levamisole Hydrochloride, 766
Levodopa, 769
Levonorgestrel and Ethynil Estradiol Tablet, 771
Levonorgestrel, 770
Levothyroxine Sodium Tablet, 774
Levothyroxine Sodium, 772
Levotiroksin Natrium, 772
Lidocaine Hydrochloride and Epinephrine Injection, 778
Lidocaine Hydrochloride Injection, 777
Lidocaine Hydrochloride Oral-Topical Solution, 777
Lidocaine Hydrochloride, 776
Lidokain Hidroklorida, 776
Light Kaolin, 610
Lignokain Hidroklorida, 776
Lincomycin Hydrochloride Capsule, 782
Lincomycin Hydrochloride Injection, 781
Lincomycin Hydrochloride, 780
Linestrenol, 779
Linkomisin Hidroklorida, 780
Lisin Asetat, 782
Lisinopril Tablet, 784
Lisinopril, 783
Litium Hidroksida P, 1722
Litium Klorida P, 1722
Litium Metoksida Benzen 0,1 N, 1722
Litium Metoksida Benzena 0,1 N LV, 1756
Litium Metoksida Klorobenzen 0,1 N LV, 1756

Litium Metoksida Klorobenzen 0,1 N, 1722
Litium P, 1722
Litium Sulfat P, 1722
L-Lisin P, 1722
Locke-Ringer LP, 1722
Loperamida Hidroklorida, 786
Loperamide Hydrochloride Capsule, 786
Loperamide Hydrochloride Tablet, 787
Loperamide Hydrochloride, 786
Loratadin, 788
Loratadine Oral Solution, 790
Loratadine Tablet, 792
Loratadine, 788
Lorazepam Tablet, 794
Lorazepam, 793
Losartan Kalium, 796
Losartan Potassium Tablet, 798
Losartan Potassium, 796
Losio Nistatin, 950
Lovastatin Tablet, 801
Lovastatin, 800
L-Ramosa P, 1737
L-Sistin P, 1738
L-Tosilaminofenetil Klorometil Keton P, 1743
L-Triptofan P, 1744
Luminal Natrium Untuk Injeksi, 442
Luminal Natrium, 441
Luminal, 439
Lynestrenol, 779
Lysine Acetate, 782

M

Magenta Basa P, 1722
Magenta Dekolorisasi LP, 1722
Magenta LP, 1722
Magnesia Campur LP, 1722
Magnesium Carbonate, 803
Magnesium Hidroksida, 802
Magnesium Hydroxide, 802
Magnesium Karbonat, 803
Magnesium Klorida P, 1722
Magnesium Nitrat P, 1722
Magnesium Oksida P, 1722
Magnesium Oksida, 804
Magnesium Oxide, 804
Magnesium Perklorat Anhidrat P, 1722
Magnesium Stearat, 805
Magnesium Stearate, 805
Magnesium Sulfat LP, 1723
Magnesium Sulfat P, 1723
Magnesium Sulfat, 806
Magnesium Sulfate Injection, 807
Magnesium Sulfate, 806
Magnesium Trisilikat, 808
Magnesium Trisilikat, 808
Maize Starch, 1003
Makrogol 400, 1035
Makrogol, 1033
Malam Kuning, 809

Malam Putih, 809
Mangan Dioksida P, 1723
Mangan Sulfat P, 1723
Mangan Sulfat, 810
Mangan(IV) Oksida P, 1723
Manganese Sulfate, 810
Manitol, 810
Mannitol Injection, 811
Mannitol, 810
Maprotilin Hidroklorida, 812
Maprotiline Hydrochloride, 812
Mayer, Pereaksi, 1723
Measles Immunoglobulin, 559
Mebendazol, 813
Mebendazole Oral Suspension, 813
Mebendazole Tablet, 814
Mebendazole, 813
Medazepam, 816
Medroksiprogesteron Asetat, 816
Medroxyprogesterone Acetate Injectable Suspension, 818
Medroxyprogesterone Acetate Tablet, 818
Medroxyprogesterone Acetate, 816
Mefenamic Acid Capsule, 157
Mefenamic Acid Tablet, 158
Mefenamic Acid, 156
Meksiletin Hidroklorida, 820
Melfalan, 821
Meloksikam, 822
Meloxicam Oral Suspension, 825
Meloxicam Tablet, 827
Meloxicam, 822
Melphalan, 821
Menadion Natrium Bisulfit, 830
Menadion, 829
Menadione Injection, 830
Menadione Sodium Bisulphite, 830
Menadione, 829
Meningococcal Polysaccharide Vaccine, 1303
Menthae Piperitae Folium, 831
Menthol, 832
Mentol, 832
Meperidine Hydrochloride, 1011
Mepiramin Maleat, 833
Meprobamat, 834
Meprobamate, 834
Mepyramin Maleat, 833
Merah Fenol LP, 1723
Merah Fenol P, 1723, 1747
Merah Kongo LP (A), 1723
Merah Kongo LP, 1723
Merah Kongo P, 1723, 1747
Merah Kresol LP, 1723
Merah Kresol P, 1723, 1747
Merah Kuinaldin LP, 1723
Merah Kuinaldin P, 1723, 1747
Merah Metil LP, 1723
Merah Metil P, 1723, 1747
Merah Metil-Biru Metilen LP, 1723
Merah Netral P, 1723, 1747
Merah Ruthenium LP, 1723
Merah Ruthenium P, 1723
Mercaptopurine Tablet, 836
Mercaptopurine, 835

- Merkaptopurin, 835
Merkuri Bromida P, 1723
Merkuri Iodida P, 1723
Merkuri(II) Tiosianat P, 1723
Meropenem for Injection, 839
Meropenem untuk Injeksi, 839
Meropenem, 837
Mestranol, 841
Metadon Hidroklorida, 842
Metalfalein P, 1723, 1747
Metampiron, 844
Metanol Anhidrat P, 1724
Metanol P, 1724
Metaproterenol Sulfat, 844
Metaproterenol Sulfate, 844
Metenamin Mandelat, 846
Metenamin P, 1724
Metenamin, 846
Metformin Hidroklorida, 848
Metformin Hydrochloride Tablet, 849
Metformin Hydrochloride, 848
Methadone Hydrochloride Oral Solution, 842
Methadone Hydrochloride Tablet, 843
Methadone Hydrochloride, 842
Methampyron Tablet, 844
Methampyron, 844
Methenamine Mandelate Tablet, 847
Methenamine Mandelate, 846
Methenamine, 846
Methionine, 863
Metotrexate, 870
Methotrexate Injection, 871
Methotrexate Tablet, 872
Methoxalen, 867
Methyl Paraben, 856
Methyl Salicylate, 850
Methylcellulose, 859
Methylidopa Tablet, 852
Methylidopa, 851
Methylergometrin Maleate Injection, 854
Methylergometrin Maleate Tablet, 855
Methylergonovine Maleate, 853
Methylprednisolone Acetate, 858
Methylprednisolone Tablet, 859
Methylprednisolone, 856
Methyltestosterone, 861
Methylthionine Chloride Injection, 863
Methylthionine Chloride, 862
Metil Alkohol P, 1724
Metil Etil Keton P, 1724
Metil Hijau-Raksa Iodida, Kertas P, 1724
Metil Iodida P, 1724
Metil Isobutil Keton P, 1724
Metil Kloroform P, 1724
Metil Salisilat, 850
Metil Sianida P, 1724
Metil Sulfoksida P, 1724
2-Metil-2-Propil-1,3-Propandiol P, 1724
4-Metil-2-Pentanon P, 1724
3-Metilbutan-1-ol P, 1724
Metildopa, 851
Metilen Klorida P, 1724
Metilergometrin Maleat, 853
Metilergonovin Maleat, 853
Metilparaben P, 1724
Metilparaben, 856
Metilprednisolon Asetat, 858
Metilprednisolon, 856
Metilselulosa, 859
Metiltestosteron, 861
Metiltionin Klorida, 862
Metionin, 863
Metoclopramide Hydrochloride Injection, 865
Metoclopramide Hydrochloride Oral Solution, 866
Metoclopramide Hydrochloride Tablet, 866
Metoclopramide Hydrochloride, 864
Metoklopramid Hidroklorida, 864
Metoksalen, 867
4-Metoksibenzaldehida P, 1724
Metoksi Etanol P, 1724
2-Metoksi Etanol P, 1724
Metoprolol Tartrat, 868
Metoprolol Tartrate Tablet, 869
Metoprolol Tartrate, 868
Metotreksat, 870
Metronidazol, 872
Metronidazole Injection, 873
Metronidazole Tablet, 874
Metronidazole, 872
Mexiletine Hydrochloride, 820
M-Fenilfenol P, 1709
Miconazole Nitrate Cream, 876
Miconazole Nitrate, 875
Mikonazol Nitrat, 875
Mikroskopi Optik, 1565
Millon LP, 1724
Mineral Oil, 880
Minocyclin Hydrochloride, 877
Minosiklin Hidroklorida, 877
Minyak Adamsmanis, 878
Minyak Anis, 878
Minyak Eukalipti, 878
Minyak Ikan, 879
Minyak Jarak, 879
Minyak Kayu Putih, 878
Minyak Mineral P, 1724
Minyak Mineral Ringan P, 1724
Minyak Mineral, 880
Minyak Nabati Terhidrogenasi P, 1724
Minyak Permen, 881
Minyak Zaitun P, 1724
Minyak Zaitun, 882
Mitomisin untuk Injeksi, 883
Mitomisin, 883
Mitomycin For Injection, 883
Mitomycin, 883
Mometason Furoat, 884
Mometasone Furoate Cream, 885
Mometasone Furoate, 884
Monoetanolamina P, 1724
Monohydrate Lactose, 753
Morbilla Vaccine, Live, 1298
Morfin Anhidrat P, 1724
Morfin Hidroklorida, 886
Morfin Sulfat P, 1725
Morfin Sulfat, 887
Morfolin P, 1725
Morphine Hydrochloride, 886
Morphine Sulphate Injection, 888
Morphine Sulphate, 887

N

- 2,7-Naftalendiol P, 1725
 β -Naftokuinon 4-Natrium Sulfonat P, 1725
N-(1-Naftil)Etilendiamin Dihidroklorida LP, 1725
N-(1-Naftil)Etilendiamin Dihidroklorida P, 1725
N-(Trimetilsili)Imidazol P, 1743
N,N Dimetilamilina P, 1703
N,N Dimetiloktilamin P, 1704
N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamin P, 1741
N,N'-Metilenbisakrilamida P, 1724
N,N-Dietilanilina P, 1700
N,N-Dimetilasetamida P, 1704
N,N-Dimetiloktilamina P, 1704
N-Asetil-L-Tirosin Etil Ester P, 1692
Nadolol Tablet, 890
Nadolol, 889
Nafazolin Hidroklorida, 891
Nafazolin Nitrat, 892
Naftalen P, 1725
1-Naftol P, 1725
1-Naftol LP, 1725
1-Naftol Encer LP, 1725
2-Naftol P, 1725
2-Naftol LP, 1725
2-Naftol LP (A), 1725
1-Naftolbenzein P, 1725
1-Naftolbenzein LP, 1725
P-Naftolbenzein P, 1726
P-Naftolbenzein LP, 1726
1,3-Naftalendiol P, 1725
Naftol Dikalium Disulfonat P, 1725
1-Naftolbenzein P, 1747
P-Naftolbenzein P, 1747
Naftoresorsinol P, 1726
Nalidixic Acid Tablet, 160
Nalidixic Acid, 159
Nalokson Hidroklorida, 893
Naloxone Hydrochloride, 893
Nandrolon Dekanoat, 894
Nandrolon Fenpropionat, 896
Nandrolone Decanoate Injection, 895
Nandrolone Decanoate, 894
Nandrolone Phenpropionate Injection, 897
Nandrolone Phenpropionate, 896
Naphazoline Hydrochloride, 891
Naphazoline Nitrate, 892
Naproxen Natrium, 899
Naproxen, 898
Naproxen Sodium Tablet, 900
Naproxen Sodium, 899
Naproxen, 898

- N-Asetil-L-Tirosin Etil Ester P, 1692
Natrium Dietilditiokarbamat P, 1727
Natrium 1-Heksansulfonat P, 1728
Natrium 1-Heptansulfonat P, 1728
Natrium 1-Oktansulfonat P, 1729
Natrium 1-Pentansulfonat P, 1729
Natrium 2,6-Diklorofenol-Indofenol P, 1727
Natrium Amilum Glikolat P, 1726
Natrium Aminosalisilat, 903
Natrium Amonium Fosfat P, 1726
Natrium Asetat Anhidrat P, 1726
Natrium Asetat LP, 1726
Natrium Asetat P, 1726
Natrium Askorbat, 905
Natrium Azida P, 1726
Natrium Benzoat, 905
Natrium Bifenil P, 1726
Natrium Bikarbonat P, 1727
Natrium Bikarbonat, 906
Natrium Bisulfat P, 1727
Natrium Bitartrat LP, 1727
Natrium Bitartrat P, 1727
Natrium Borat P, 1727
Natrium Bromida P, 1727
Natrium Desoksikolat P, 1727
Natrium Dihidrogen Fosfat P, 1727
Natrium Ditionit P, 1727
Natrium Dodesil Sulfat P, 1727
Natrium Fluorida P, 1727
Natrium Fluorida, 910
Natrium Fosfat Dibasa Anhidrat P, 1727
Natrium Fosfat Dibasa Dodekahidrat P, 1727
Natrium Fosfat Dibasa LP, 1727
Natrium Fosfat Dibasa P, 1727
Natrium Fosfat Monobasa Dihidrat P, 1727
Natrium Fosfat Monobasa P, 1727
Natrium Glikokolat P, 1727
Natrium Hidroksida 1 N LV, 1757
Natrium Hidroksida Etanol 0,1 N LV, 1757
Natrium Hidroksida LP, 1728
Natrium Hidroksida P, 1728
Natrium Hidroksida, 911
Natrium Hidrosulfat P, 1728
Natrium Hipobromit LP, 1728
Natrium Hipoklorit 3,5% LP, 1729
Natrium Hipoklorit P, Larutan, 1728
Natrium Indigotindisulfonat LP, 1729
Natrium Indigotindisulfonat P, 1729
Natrium Iodida P, 1729
Natrium Karbonat Anhidrat P, 1729
Natrium Karbonat Dekahidrat P, 1729
Natrium Karbonat LP, 1729
Natrium Karbonat Monohidrat P, 1729
Natrium Karbonat P, 1729
Natrium Klorida P, 1729
Natrium Klorida, 917
Natrium Kobaltinitrit LP, 1729
Natrium Kobaltinitrit P, 1729
Natrium Kromotropat P, 1729
Natrium Lauril Sulfat P, 1729-
Natrium Lauril Sulfat, 920
Natrium Merah Metil P, 1729
Natrium Metabisulfat P, 1729
Natrium Metabisulfat, 921
Natrium Metoksida Toluen 0,1 N LV, 1757
Natrium Molibdat P, 1729
Natrium Nitrat P, 1729
Natrium Nitrit 0,1 M LV, 1757
Natrium Nitrit LP, 1729
Natrium Nitrit P, 1729
Natrium Nitroferisianida LP, 1729
Natrium Nitroferisianida P, 1729
Natrium Nitroprusida LP, 1729
Natrium Nitroprusida P, 1729
Natrium Nitroprusida untuk Injeksi, 923
Natrium Nitroprusida, 922
Natrium Oksalat P, 1729
Natrium Oktal Sulfat P, 1729
Natrium P, 1726
Natrium Perklorat LP, 1729
Natrium Perklorat P, 1729
Natrium Pirofosfat P, 1729
Natrium Piruvat P, 1730
Natrium Salisilat P, 1730
Natrium Salisilat, 926
Natrium Selenit P, 1730
Natrium Sianida P, 1730
Natrium Sitrat Dihidrat P, 1730
Natrium Sitrat P, 1730
Natrium Sitrat, 926
Natrium Subkarbonat, 1730
Natrium Subkarbonat, 906
Natrium Sulfat Anhidrat P, 1730
Natrium Sulfat Dekahidrat P, 1731
Natrium Sulfat P, 1730
Natrium Sulfida LP, 1731
Natrium Sulfida P, 1731
Natrium Sulfat Anhidrat P, 1731
Natrium Sulfat P, 1731
Natrium Tetraborat P, 1731
Natrium Tetraborat, 927
Natrium Tetrafenilborat P, 1731
Natrium Tetrafenilboron 0,02 M LV, 1758
Natrium Tioglikolat P, 1731
Natrium Tiogliserat P, 1731
Natrium Tiosulfat 0,1 N LV, 1758
Natrium Tiosulfat P, 1731
Natrium Tiosulfat, 927
Natrium Tungstat P, 1731
N-Butil Klorida P, 1698
N-Butilamin P, 1697
N-Dibutil Eter P, 1700
N-Dotriakontana P, 1705
Neomisin Sulfat, 928
Neomisin Untuk Injeksi, 929
Neomycin For Injection, 929
Neomycin Sulfate, 928
Neostigmin Bromida, 929
Neostigmin Metilsulfat, 931
Neostigmine Bromide Tablet, 930
Neostigmine Bromide, 929
Neostigmine Methylsulfate Injections, 931
Neostigmine Methylsulfate, 931
Nessler, Pereaksi, 1731
Neutral Insulin Injection, 571
Nevirapin, 932
Nevirapine Oral Suspension, 933
Nevirapine Tablet, 936
Nevirapine, 932
N-Heksana P, 1712
N-Heptan P, 1712
N-Heptan Untuk Kromatografi P, 1712
Niacinamide, 946
Niasin P, 1731
Niasinamida, 946
Nicotiny Alcohol Tartrate, 947
Nifedipin, 938
Nifedipine Capsule, 939
Nifedipine Extended-Release Tablet, 941
Nifedipine, 938
Nikel(II) Sulfat Heptahidrat P, 1731
Niketamida, 945
Niketamide, 945
Nikotinamida, 946
Nikotinil Alkohol Tartrat, 947
Nimodipin, 948
Nimodipine, 948
Ninhidrin LP, 1731
Ninhidrin P, 1731
Nipasol, 1072
Nistatin, 949
Nitrate Acid, 160
Nitrazepam Tablet, 953
Nitrazepam, 952
Nitrobenzen P, 1731
4-(P-Nitrobenzil)Piridin P, 1732
5-Nitro-1,10-Fenantrolin P, 1732
Nitrofenantrolin LP, 1732
4-Nitrofenil Dinatrium Ortofosfat P, 1732
Nitrofenil Fosfat LP, 1732
Nitrofurantoin Capsule, 955
Nitrofurantoin, 954
Nitrogen Bebas Oksigen P, 1732
Nitrogen P, 1732
Nitroglycerin Encer, 958
Nitroglycerin Injection, 960
Nitroglycerin Tablet, 960
Nitrometan P, 1732
Nitroso R, Garam P, 1732
N-Oktanol P, 1732
N-Oktal Alkohol P, 1732
Non Absorbable Surgical Suture, 216
Nonan-5-on P, 1732
Norethidrone Tablet, 962
Norethidrone, 961
Noretindron, 961
Noretisteron, 961
Norgestrel, 963
Normal Immunoglobulin, 560
Nortriptilin Hidroklorida, 964
Nortriptyline Hydrochloride, 964
Noscapine, 965
Noskapin, 965
N-Propil Alkohol P, 1736
N-Trikosan P, 1743
Nystatin Cream, 950
Nystatin Lotion, 950

Nystatin Ointment, 950
Nystatin Oral Suspension, 951
Nystatin Tablet, 951
Nystatin Vaginal Inserts, 952
Nystatin, 949

O

O-Dianisidina Dihidroklorida P, 1699
O-Diklorobenzen P, 1702
Ofloksasin, 966
Ofloxacin Tablet, 967
Ofloxacin, 966
O-Ftalaldehida P, 1710
Ointment, 56
O-Kresol P, 1720
Oksifenbutazon, 969
Oksigen 93%, 971
Oksigen P, 1732
Oksigen, 970
Oksimetazolin Hidroklorida, 971
Oksitetrasiklin Hidroklorida, 974
Oksitetrasiklin untuk Injeksi, 975
Oksitetrasiklin, 973
Oksitosin, 975
Oksiprenolol Hidroklorida, 977
Oktadesil Silan P, 1732
l-Oktanol P, 1732
Oktosinol 9 P, 1732
Olive Oil, 882
Omeprazol, 978
Omeprazole Delayed-Release Capsule, 980
Omeprazole, 978
Ondansetron Hidroklorida, 983
Ondansetron Hydrochloride, 983
Ondansetron Injection, 985
Ondansetron Tablet, 987
O-Nitroanilin P, 1731
Ophthalmic Preparation, 53
Opium Mentah, 988
Opium, 988
Oral Rehydration Salts, 484
Ortofenantrolin LP, 1732
Ortofenantrolin P, 1732
Osmium Tetroksida P, 1733
Osmolalitas dan Osmolaritas, 1544
O-Tolidin P, 1742
O-Toluidina P, 1743
O-Xilena P, 1745
Oxprenolol Hydrochloride, 977
Oxygen 93%, 971
Oxygen, 970
Oxymetazoline Hydrochloride Nasal Solution, 972
Oxymetazoline Hydrochloride, 971
Oxymetazoline Hydrochloride, 972
Oxyphenbutazone, 969
Oxytetracycline for Injections, 975
Oxytetracycline Hydrochloride, 974
Oxytetracycline, 973
Oxytocin Injection, 977
Oxytocin, 975

P

Paladium(II) Klorida P, 1733
Paladium, Katalis P, 1733
P-Aminofenol P, 1683
Pancreatin, 990
Pancuronium Bromide Injection, 994
Pancuronium Bromide, 992
Panjang Serat, 1547
Pankreatin, 990
Pankuronium-Bromida, 992
Papaverin Hidroklorida, 994
Papaverine Hydrochloride Injection, 995
Papaverine Hydrochloride Tablet, 996
Papaverine Hydrochloride, 994
Paraffin, 996
Parafin Cair P, 1733
Parafin P, 1733
Parafin, 996
Paraformaldehida P, 1733
Paraformaldehida, 997
Paraformaldehida, 997
Parasetamol, 998
Paromomisin Sulfat, 1001
Paromomycin Sulfate, 1001
Pasta, 52
Paste, 52
Pati Beras, 1002
Pati Gandum, 1002
Pati Jagung, 1003
Pati Kentang, 1003
Pati Larut P, 1733
Pati Singkong, 1003
P-Bromoanilin LP, 1697
P-Bromoanilin P, 1697
P-Dimetilaminobenzaldehida LP, 1703
P-Dimetilaminobenzaldehida P, 1703
P-Dimetilaminosinamalaldehida P, 1703
Pectine, 1003
PEG, 1033
Pektin, 1003
Pelarut Impregnasi, 1733
Pelepasan Obat, 1548
Pembakaran dengan Labu Oksigen, 1461
Pembalut Krep Katun, 1004
Pembalut Perekat Elastis, 1005
Pencucian Peralatan Kaca, 1638
Penetapan Aktivitas Vitamin B12, 1384
Penetapan Batas Flokulasi Vaksin dan Toksin Difteri, 1553
Penetapan Bobot Jenis, 1553
Penetapan Bobot Per Milliliter, 1554
Penetapan Golongan Darah ABO Donor, 1386
Penetapan Golongan Rh Donor, 1388
Penetapan Indeks Bias, 1554
Penetapan Jarak Destilasi, 1554
Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur, 1555
Penetapan Kadar Air, 1557
Penetapan Kadar Antibiotik Secara Iodometri, 1463
Penetapan Kadar Barbiturat, 1464

Penetapan Kadar Etanol, 1560
Penetapan Kadar Garam Basa Nitrogen Organik, 1464
Penetapan Kadar Gula Darah, 1465
Penetapan Kadar Kalsiferol, 1466
Penetapan Kadar Kalsium Pantotenat, 1390
Penetapan Kadar Kobalamin Secara Perunut Radioaktif, 1472
Penetapan Kadar Nitrogen Dalam Produk Darah, 1474
Penetapan Kadar Nitrogen, 1473
Penetapan Kadar Riboflavin, 1475
Penetapan Kadar Sineol, 1476
Penetapan Kadar Steroid Tunggai, 1477
Penetapan Kadar Steroid, 1476
Penetapan Kadar Tiamin, 1477
Penetapan Kadar Vit A, 1461
Penetapan Kadar Zink, 1475
Penetapan Kekentalan, 1562
Penetapan Partikel Logam Dalam Salep Mata, 1563
Penetapan Penisilin G, 1478
Penetapan pH, 1563
Penetapan Potensi Antibiotik Secara Mikrobiologi, 1392
Penetapan Potensi Fraksi Faktor IX, 1401
Penetapan Potensi Fraksi Faktor VIII, 1399
Penetapan Potensi Insulin, 1402
Penetapan Potensi Streptokinase, 1404
Penetapan Rotasi Optik, 1567
Penetapan Sifat Hablur, 1568
Penetapan Sisa Pemijaran, 1426
Penetapan Suhu Beku, 1568
Penetapan Susut Pemijaran, 1569
Penetapan Susut Pengeringan, 1569
Penetapan Volume Injeksi Dalam Wadah, 1570
Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia, 1478
Pengayak dan Derajat Halus Serbuk, 1570
Pengukuran Warna dengan Instrumen, 1639
Penicillin V Tablet, 1006
Penicillin V, 1006
Penimbangan pada Timbangan Analitik, 1641
Penisilin V, 1006
Pentana P, 1733
2,4-Pentanadion P, 1733
Pentapan Bobot Jenis, 1553
Pentoksifilin, 1007
Pentoxifylline, 1007
Penyanga Kromatografi Gas, 1733
Peppermint Oil, 881
Pepsin P, 1733
Pepton Daging P, 1733
Pepton Kering P, 1733
Perak Ammonium Nitrat LP, 1733
Perak Dietilditiokarbamat LP, 1733
Perak Dietilditiokarbamat P, 1733
Perak Nitrat 0,1 N LV, 1758

- Perak Nitrat Amoniakal LP, 1734
Perak Nitrat P, 1733
Perak Nitrat, 1008
Perak Oksida P, 1734
Peralatan Volumetrik, 1340
Perangkat Infus Dan Transfusi, 1405
Pereaksi Deniges, 1734
Pereaksi Mayer, 1734
Pereaksi Nessler, 1734
Pereaksi, Indikator dan Larutan, 1677
Perfenazin, 1009
Permeabilitas Uap Air, 1571
Permeable Non-Woven Surgical Synthetic Adhesive Tape, 1032
Perphenazine Tablet, 1010
Perphenazine, 1009
Pertimbangan Tentang Stabilitas Dalam Pemberian Obat, 1644
Pethidine Hydrochloride Injection, 1012
Pethidine Hydrochloride, 1011
Petidin Hidroklorida, 1011
Petroleum Eter P, 1734
Phenazopyridin Hydrochloride, 423
Phenfluramine Hydrochloride Tablet, 425
Phenfluramine Hydrochloride, 424
Phenylmercury(II) Acetate, 429
Phenylmercury(II) Nitrate, 430
Pheniramine Maleate, 432
Phenobarbital Sodium for Injection, 442
Phenobarbital Sodium Injection, 442
Phenobarbital Sodium, 441
Phenobarbital Tablet, 440
Phenobarbital, 439
Phenol Liquid, 445
Phenol, 444
Phenolphthaleine, 445
Phenoterole Hidrobromide, 446
Phenoxymethyl Penicillin, 1006
Phentanyle Citrate Injections, 448
Phentanyle Citrate, 447
Phenylbutazone Tablet, 427
Phenylbutazone, 426
Phenylephrine Hydrochloride, 428
Phenylpropanolamine Hydrochloride, 431
Phenytoin Oral Suspension, 434
Phenytoin Sodium Capsule, 438
Phenytoin Sodium Injection, 437
Phenytoin Sodium, 435
Phenytoin, 433
Phosphate Acid, 155
Phytomenadione Injections, 451
Phytomenadione Tablet, 451
Phytomenadione, 450
Pilocarpine Hydrochloride Eyes Drops, 1013
Pilocarpine Hydrochloride, 1012
Pilocarpine Nitrate Eyes Drops, 1014
Pilocarpine Nitrate, 1013
Pilocarpin Hidroklorida, 1012
Pilocarpin Nitrat, 1013
Pindolol, 1014
Piperazin Adipat, 1016
Piperazin Fosfat, 1017
Piperazin Sitrat, 1018
Piperazin, 1016
Piperazine Adipate, 1016
Piperazine Citrate Syrup, 1019
Piperazine Citrate Tablet, 1020
Piperazine Citrate, 1018
Piperazine Phosphate Tablet, 1018
Piperazine Phosphate, 1017
Piperazine, 1016
Piracetam, 1023
Pirantel Pamoat, 1020
Pirasetam, 1023
Pirazinamid, 1024
Pirazinamide Tablet, 1024
Piridilazonaftol, Pan P, 1734
1-(2-Piridilazo)-2-Naftol P, 1734
Piridin Anhidrat P, 1734
Piridin P, 1734
Piridoksal Hidroklorida P, 1734
Piridoksamin Dihidroklorida P, 1735
Piridoksin Hidroklorida P, 1735
Piridoksin Hidroklorida, 1025
Piridostigmin Bromida, 1027
Pirilamin Maleat, 833
Pirimetamin, 1028
Pirogalol Basa LP, 1735
Pirogalol P, 1735
Piroksikam, 1029
Pirrol P, 1735
Piroxicam Capsule, 1030
Piroxicam Tablet, 1031
Piroxicam, 1029
P-Kloroanilin P, 1720
P-Kloroasetanilida P, 1720
P-Klorofenol P, 1720
Plasma Protein Fraction, 475
Plasma Reduced Blood, 273
Plasma Sedikit Platelet P, 1735
Plasma Segar Beku Untuk Infus, 1031
Plasma Segar Beku, 1031
Plaster of Paris Bandage, 495
Platina(IV) Klorida LP, 1735
Platina(IV) Klorida P, 1735
Platinum Kobalt LP, 1735
Plester Bedah Zink Oksida, 1032
Plester Sintetik Permeabel Tidak Ditenun, 1032
Plester, 52
Plester, 52
P-Metilaminofenol Sulfat P, 1724
P-Naftolbenzein LP, 1726
P-Naftolbenzein P, 1726
P-Naftolbenzein P, 1747
P-Natrium Periodat P, 1729
P-Nitroanilin Diazotasi LP, 1731
P-Nitroanilin P, 1731
P-Nitrobenzendiazonium Tetrafluoroborat P, 1731
Podophylli Root, 1103
Polarografi, 1572
Polietilen Glikol 1000 P, 1735
Polietilen Glikol 200 P, 1735
Polietilen Glikol 400 P, 1735
Polietilen Glikol 400, 1035
Polietilen Glikol 600 P, 1735
Polietilen Glikol 6000 P, 1735
Polietilen Glikol, 1033
Polimiksin B Sulfat, 1036
Polimiksin B untuk Injeksi, 1037
Poliomyelitis Vaccine, Live (Oral), 1302
Polisorbat 20 P, 1735
Polisorbat 20, 1038
Polisorbat 60, 1038
Polisorbat 80 P, 1735
Polisorbat 80, 1038
Polivinil Alkohol P, 1735
Polyethylene Glycol 400, 1035
Polyethylene Glycol, 1033
Polymyxin B for Injection, 1037
Polymyxine B Sulphate, 1036
Polysorbate 20, 1038
Polysorbate 60, 1038
Polysorbate 80, 1038
Potassium Chloride, 594
Potassium Guaiacolsulfonate, 595
Potassium Iodide, 593
Potassium Permanganate, 595
Potato Starch, 1003
Powdered Opium, 989
Powder, 54
Povidon Iodum, 1039
Povidon Iodum, 1039
Povidone Iodine Topical Solution, 1040
Povidone Iodine, 1039
Praktek Laboratorium Mikrobiologi yang Baik, 1649
Pravastatin Natrium, 1040
Pravastatin Sodium Tablet, 1042
Pravastatin Sodium, 1040
Prazikuantel, 1044
Praziquantel Tablet, 1045
Praziquantel, 1044
Prazosin Hidroklorida, 1046
Prazosin Hydrochloride Tablet, 1047
Prazosin Hydrochloride, 1046
Prednisolon Acetate Ophthalmic Suspension, 1051
Prednisolon Asetat, 1050
Prednisolon, 1048
Prednisolone Acetate, 1050
Prednisolone Cream, 1049
Prednisolone Tablet, 1049
Prednisolone, 1048
Prednison, 1052
Prednisone Tablet, 1053
Prednisone, 1052
Primakuin Fosfat, 1054
Primaquine Phosphate Tablet, 1054
Primaquine Phosphate, 1054
Probenecid Tablet, 1056
Probenecid, 1055
Probenesid, 1055
Procainamide Hydrochloride, 1061
Procaine Hydrochloride Injection, 1059
Procaine Hydrochloride, 1058
Procaini Penicillinum G Sterile, 1059
Progesteron, 1057
Progesterone, 1057

Prokain Hidroklorida, 1058
Prokain Penisilin G Steril, 1059
Prokainamida Hidroklorida P, 1736
Prokainamida Hidroklorida, 1061
Prometazin Hidroklorida, 1062
Prometazin Teoklat, 1066
Promethazine Hydrochloride Injection, 1063
Promethazine Hydrochloride Syrup, 1064
Promethazine Hydrochloride Tablet, 1064
Promethazine Hydrochloride, 1062
Promethazine Teoklat, 1066
Propana-1,2-Diol P, 1736
2-Propanil P, 1736
Propantelin Bromida, 1069
Propanteline Bromide, 1069
Propilen Glikol P, 1736
Propilen Glikol, 1070
Propiliodon, 1071
Propilparaben P, 1736
Propilparaben, 1072
Propiltiourasil, 1073
Propofol, 1074
Propranolol Hidroklorida, 1067
Propranolol Hydrochloride Injection, 1068
Propranolol Hydrochloride Tablet, 1068
Propranolol Hydrochloride, 1067
Propylene Glycol, 1070
Propylidone, 1071
Propylparaben, 1072
Propylthiouracil Tablet, 1073
Propylthiouracil, 1073
Prosedur Disolusi : Pengembangan dan Validasi, 1654
Protamin Sulfat, 1077
Protamine Sulfate Injection, 1078
Protamine Sulfate, 1077
Pseudoefedrin Hidroklorida, -1078
Pseudoephedrine Hydrochloride, 1078
P-Tolualdehida P, 1743
P-Toluenasulfonil-L-Arginina Metil Ester Hidroklorida P, 1743
Pulvis Agar, 63
Purified Water, 63
Pyrantel Pamoate Oral Suspension, 1022
Pyrantel Pamoate, 1020
Pyrazinamide, 1024
Pyridostigmine Bromide, 1027
Pyridoxine Hydrochloride Tablet, 1026
Pyridoxine Hydrochloride, 1025
Pyrimethamine, 1028
Pyrazinamide Table, 1024

Q

Quinidine Sulphate Tablet, 744
Quinidine Sulphate, 743
Quinine Ethylcarbonate, 745

Quinine Hydrochloride, 747
Quinine Sulphate Tablet, 749
Quinine Sulfate, 748

R

Rabies Immunglobulin, 561
Rabies Vaccine, 1304
Radioaktivitas, 1575
Raksa P, 1736
Raksa(I) Nitrat LP, 1736
Raksa(I) Nitrat P, 1736
Raksa(II) Asetat LP, 1736
Raksa(II) Asetat P, 1736
Raksa(II) Bromida-Etanol LP, 1736
Raksa(II) Iodida LP, 1736
Raksa(II) Iodida Merah P, 1736
Raksa(II) Iodida P, 1736
Raksa(II) Kalium Iodida Alkalis LP, 1736
Raksa(II) Kalium Iodida LP, 1736
Raksa(II) Klorida LP, 1736
Raksa(II) Klorida P, 1736
Raksa(II) Nitrat 0,02 M LV, 1758
Raksa(II) Nitrat LP, 1736
Raksa(II) Nitrat P, 1736
Raksa(II) Oksida Kuning P, 1736
Raksa(II) Oksida P, 1736
Raksa(II) Sulfat P, 1736
Raksa(II) Sulfat LP, 1736
Raksa(II) Tiosianat P, 1736
Raksa(II)-Imidazol LP, 1736
Ramipril, 1079
Ranitidin Hidroklorida, 1081
Ranitidine Hydrochloride Tablet, 1082
Ranitidine Hydrochloride, 1081
Ranitidine Injection, 1084
Rauwolfiae Radix, 66
Repaglinide Tablet, 1085
Reserpin, 1086
Reserpine Tablet, 1087
Reserpine, 1086
Resin Guaiakum P, 1737
Resin Kolestiramin untuk Suspensi Oral, 732
Resin Penukar Ion P, 1737
Resorcinol, 1089
Resorsinol LP (A), 1737
Resorsinol LP, 1737
Resorsinol P, 1737
Resorsinol, 1089
Retinoic Acid Cream, 163
Retinoic Acid Gel, 162
Retinoic Acid, 161
Retinol, 71
Rhodamin B P, 1737
Ribavirin, 1090
Riboflavin Natrium Fosfat, 1092
Riboflavin P, 1737
Riboflavin Phosphate Sodium, 1092
Riboflavin, 1091
Rice Starch, 1002
Rifampisin untuk Injeksi, 1097
Rifampisin, 1094

Rifamycin and Isoniazid Capsule, 1098
Rifamycin Capsule, 1095
Rifamycin for Injection, 1097
Rifamycin Oral Suspension, 1096
Rifamycin, 1094
Rifamycin, Isoniazid and Pyrazinamide Tablet, 1100
Rifamycin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Hydrochloride Tablet, 1102
Rimpang Podofili, 1103
Ringer Injection, 1104
Ringer Lactate Injection, 1105
Risedronat Natrium, 1106
Risedronate Sodium Tablet, 1109
Risedronate Sodium, 1106
Risperidon, 1111
Risperidone Tablet, 1112
Risperidone, 1111
Ritonavir, 1114
Rivanol, 397
Rose Bengal Sodium ¹³¹I Injection, 1116
Rumus dan Bobot Molekul, 1769

S

S1a; S1ab; S1c, S1ns; S2; S3; S4; S5; S6; S7; S8; S9; S10; S11 P, 1737
Saccharin Sodium, 1119
Saccharin, 1117
Saccharose, 1120
Sakarín Natrium, 1119
Sakarín, 1117
Sakarosa P, 1737
Sakarosa, 1120
Salbutamol Sulfat, 1122
Salbutamol Tablet, 1121
Salbutamol, 1120
Salep Amfoterisin B, 105
Salep Asam Benzoat dan Salisilat, 152
Salep Asiklovir, 181
Salep Betametason Dipropionat, 237
Salep Betametason Valerat, 242
Salep Eritromisin, 385
Salep Gentamisin Sulfat, 493
Salep Hidrokortison, 534
Salep Mata Gentamisin Sulfat, 493
Salep Mata Idoksuridin, 556
Salep Mata Kloramfenikol, 687
Salep Mata Tetrasiklin Hidroklorida, 1261
Salep Mata Tobramisin, 1277
Salep Nistatin, 950
Salep, 56
Salicylamide, 1123
Salicylic Acid, 163
Salin LP, 1737
Salin pH 7,4 Didapar Fosfat, 1737
Salisilamida, 1123
Schweitzer, Pereaksi, 1737
Scopolamin Hydrobromide Tablet, 1209

- Scopolamine Hydrobromide Injection, 1208
Scopolamine Hydrobromide, 1207
Sediaan Obat Mata, 53
Sefadrosil untuk Suspensi Oral, 1127
Sefadrosil, 1124
Sefaklor untuk Suspensi Oral, 1130
Sefaklor, 1127
Sefaleksin Hidroklorida, 1135
Sefaleksin untuk Suspensi Oral, 1134
Sefaleksin, 1131
Sefamandol Nafat untuk Injeksi, 1137
Sefamandol Nafat, 1136
Sefazolin Natrium Steril, 1140
Sefazolin Natrium, 1139
Sefazolin, 1138
Sefepim Hidroklorida, 1141
Sefepim untuk Injeksi, 1143
Sefiksim untuk Suspensi Oral, 1147
Sefiksim, 1145
Sefoperazon Natrium, 1147
Sefotaksim Natrium, 1148
Sefotaksim untuk Injeksi, 1150
Sefotiam Hidroklorida, 1152
Sefotiam untuk Injeksi, 1153
Sefradin untuk Injeksi, 1156
Sefradin untuk Suspensi Oral, 1157
Sefradin, 1154
Seftazidim untuk Injeksi, 1159
Seftazidim, 1158
Seftizoksim Natrium, 1162
Seftizoksim untuk Injeksi, 1163
Seftriakson Natrium, 1164
Seftriakson untuk Injeksi, 1166
Sefuroksim Aksetil, 1167
Sefuroksim Natrium, 1169
Sefuroksim untuk Injeksi, 1170
Sel Darah Merah Pekat, 1171
Selenium P, 1737
Selenium Sulfida, 1171
Selenium Sulfide, 1171
Selulosa P, 1737
Serbuk Agar, 63
Serbuk Daun Digitalis, 318
Serbuk Gom Akasia, 511
Serbuk Gom Arab, 511
Serbuk Opium, 989
Serbuk, 54
Serium(III) Nitrat LP, 1737
Serium(III) Nitrat P, 1737
Serium(IV) Amonium Nitrat 0,05 N LV, 1759
Serium(IV) Amonium Nitrat LP, 1737
Serium(IV) Amonium Nitrat P, 1737
Serium(IV) Amonium Sulfat P, 1737
Serium(IV) Sulfat 0,1 N LV, 1759
Serium(IV) Sulfat P, 1737
Setil Alkohol, 1172
Setilpiridinium Klorida 0,005 M LV, 1759
Setilpiridinium Klorida P, 1738
Setilpiridinium Klorida, 1173
Setiltrimetilamonium Bromida P, 1738
Setrimida P, 1738
Setrimida, 1174
Sianogen Bromida LP, 1738
Sianogen Bromida P, 1738
Sianokobalamin, 1174
Siklofosfamida untuk Injeksi, 1182
Siklofosfamida, 1178
Sikloheksan P, 1738
Sikloserin, 1182
Siklosporin, 1184
Silika Gel Oktadesilsilanisasi Untuk Kromatografi P, 1738
Silika Gel P, 1738
Silikon Karbida P, 1738
Silostazol, 1189
Silver Nitrate, 1008
Simethicone, 1193
Simetidin, 1191
Simetikon, 1193
Simvastatine Tablet, 1195
Simvastatin, 1194
Simvastatine, 1194
Sineol P, 1738
Siprofloksasin Hidroklorida, 1196
Siproheptadin Hidroklorida, 1199
Sirup Asam Valproat, 169
Sirup Dekstrometorfan Hidrobromida, 295
Sirup Difenhidramin Hidroklorida, 316
Sirup Klorpromazin Hidroklorida, 713
Sirup Piperazin Sitrat, 1019
Sirup Prometazin Hidroklorida, 1064
Sisplatin untuk Injeksi, 1203
Sisplatin, 1200
Sistein Hidroklorida, 1204
Sitarabin untuk Injeksi, 1207
Sitarabin, 1205
Skopolamin Hidrobromida, 1207
Sodium Aminosalisilat, 903
Sodium Ascorbate, 905
Sodium Benzoate, 905
Sodium Bicarbonate Injection, 909
Sodium Bicarbonate Tablet, 909
Sodium Bicarbonate, 906
Sodium Chloride Composition Injection, 918
Sodium Chloride Injection, 918
Sodium Chloride, 917
Sodium Chromate ⁵¹Cr Injection, 919
Sodium Citrate, 926
Sodium Fluoride, 910
Sodium Hydroxide, 911
Sodium Iodide ¹²³I Capsule, 912
Sodium Iodide ¹²³I Solution, 913
Sodium Iodide ¹³¹I Capsule, 913
Sodium Iodide ¹³¹I Solution, 914
Sodium Lauryl Sulfate, 920
Sodium Metabisulfite, 921
Sodium Nitroprusside for Injection, 923
Sodium Nitroprusside, 922
Sodium Pertechnetate ^{99m}Tc Injection, 924
Sodium Phosphate ³²P Injections, 911
Sodium Salicylate, 926
Sodium Tetraborate, 927
Sodium Thiosulfate Injections, 928
Sodium Thiosulfate, 927
Solution, 51
Sorbic Acid, 165
Sorbitol P, 1739
Sorbitol, 1210
Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya, 1585
Spektrometri Massa, 1592
Spiramisin, 1211
Spiramycin, 1211
Spironolactone Tablet, 1213
Spironolactone, 1212
Spironolaktone, 1212
Spon Gelatin, 1214
Stanozolol, 1215
Stavudin Untuk Larutan Oral, 1219
Stavudin, 1216
Stavudine Capsule, 1218
Stavudine for Oral Solution, 1219
Stavudine, 1216
Sterile Water for Injections, 64
Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Pada Suatu Sediaan, 1661
Streptokinase, 1220
Streptomisin Sulfat untuk Injeksi, 1223
Streptomisin Sulfat, 1221
Streptomycin Injection, 1223
Streptomycin Sulfate for Injection, 1223
Streptomycin Sulfate, 1221
Striknin Nitrat, 1224
Striknin Sulfat P, 1739
Stronsium Nitrat P, 1739
Strychnine Nitrate, 1224
Sufentanil Citrate Injection, 1226
Sufentanil Citrate, 1225
Sufentanil Sitrat, 1225
Sukrosa P, 1739
Sulbactam Sodium, 1227
Sulbaktam Natrium, 1227
Sulfacetamida Sodium Ophthalmic Solution, 1241
Sulfacetamide Sodium, 1240
Sulfacetamide, 1239
Sulfadiazin P, 1739
Sulfadiazin, 1228
Sulfadiazine, 1228
Sulfadimidin, 1229
Sulfadimidine, 1229
Sulfadoksin, 1230
Sulfadoxine and Primethamine Tablet, 1231
Sulfadoxine, 1230
Sulfamerazin, 1232
Sulfamerazine, 1232
Sulfametazin, 1229
Sulfamethizole, 1233
Sulfamethoxazole and Trimethoprim Injection, 1235
Sulfamethoxazole and Trimethoprim Oral Suspension, 1236
Sulfametzol, 1233
Sulfametoksazol, 1234
Sulfametoksazole and Trimethoprim Tablet, 1238
Sulfametoksazole, 1234
Sulfanilamida P, 1739
Sulfanilat- α -Naftilamin LP, 1739

Sulfanilat-1-Naftilamin LP, 1739
Sulfasetamida Natrium, 1240
Sulfasetamida, 1239
Sulfur Precipitated, 215
Sulfuric Acid, 165
Sumatriptan Succinate, 1243
Sumatriptan Suksinat, 1243
Sumatriptan, 1241
Suppositoria Bisakodil, 245
Suppositoria, 55
Suppositoria, 55
Suspensi Medroksiprogesteron Asetat untuk Injeksi, 818
Suspensi Oral Alumina dan Magnesia Karbonat, 89
Suspensi Oral Alumina dan Magnesia, 88
Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat, 92
Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat, 93
Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon, 95
Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat, 386
Suspensi Oral Fenitoin, 434
Suspensi Oral Ibuprofen, 552
Suspensi Oral Karbamazepin, 616
Suspensi Oral Kloramfenikol Palmitat, 691
Suspensi Oral Mebendazol, 813
Suspensi Oral Meloksikam, 825
Suspensi Oral Nevirapin, 933
Suspensi Oral Nistatin, 951
Suspensi Oral Parasetamol, 1000
Suspensi Oral Pirantel Pamoat, 1022
Suspensi Oral Rifampisin, 1096
Suspensi Oral Sulfametoksazol dan Trimetoprim, 1236
Suspensi Steril Kortison Asetat, 740
Suspensi, 56
Suspension, 56

T

Tabel Alkoholometrik, 1765
Tabel Bobot Molekul, 1769
Tabel Kesetaraan Termometrik, 1784
Tabel Larutan Isotonik, 1787
Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazid, 575
Tablet Aloksiprin, 82
Tablet Alopurinol, 83
Tablet Alprazolam, 85
Tablet Alprenolol Hidroklorida, 87
Tablet Alumina dan Magnesia, 89
Tablet Alumina dan Magnesium Karbonat, 90
Tablet Alumina dan Magnesium Trisilikat, 92
Tablet Amfetamin Sulfat, 103
Tablet Amilorida Hidroklorida, 109
Tablet Aminofilin, 112
Tablet Amitriptilin Hidroklorida, 115
Tablet Amodiakuin Hidroklorida, 119
Tablet Amoksisilin dan Kalium Klavulanat, 125
Tablet Amoksisilin, 121
Tablet Ampisilin, 130
Tablet Antalgin, 844
Tablet Asam Alendronat, 138
Tablet Asam Aminokaproat, 141
Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar, 146
Tablet Asam Asetilsalisilat, 145
Tablet Asam Askorbat, 150
Tablet Asam Folat, 154
Tablet Asam Mefenamit, 158
Tablet Asam Nalidiksik, 160
Tablet Asebutolol Hidroklorida, 172
Tablet Asetazolamida, 174
Tablet Asetosal Didapar, 146
Tablet Asetosal, 145
Tablet Asiklovir, 182
Tablet Astemizol, 184
Tablet Atenolol, 186
Tablet Atropin Sulfat, 192
Tablet Azatioprin, 195
Tablet Azitromisin, 200
Tablet Besi(II) Fumarat, 229
Tablet Betametason, 234
Tablet Bisoprolol Fumarat, 250
Tablet Bromokriptin Mesilat, 256
Tablet Busipron Hidroklorida, 265
Tablet Busulfan, 266
Tablet Dapson, 271
Tablet Deksametason, 279
Tablet Deksklorfeniramin Maleat, 287
Tablet Diazepam, 305
Tablet Didrogesteron, 311
Tablet Dietilkarbamazin Sitrat, 313
Tablet Difenhidramin Teoklat, 339
Tablet Digitalis, 319
Tablet Digitoksin, 321
Tablet Digoksin, 323
Tablet Diklofenak Kalium, 328
Tablet Diltiazem Hidroklorida, 338
Tablet Dimenhidrinat, 339
Tablet Dipiridamol, 344
Tablet Doksisisiklin Hiklat, 356
Tablet Efedrin Hidroklorida, 363
Tablet Efrivesen Asam Asetilsalisilat, 148
Tablet Ekstrak Beladona, 213
Tablet Enalapril Maleat, 368
Tablet Ergometrin Maleat, 377
Tablet Ergonovin Maleat, 377
Tablet Ergotamin Tartrat dan Kofein, 381
Tablet Ergotamin Tartrat, 380
Tablet Eritromisin Etilsuksinat, 387
Tablet Eritromisin Stearat, 388
Tablet Eritromisin, 385
Tablet Estrogen Terkonjugasi, 394
Tablet Etambutol Hidroklorida, 398
Tablet Famotidin, 414
Tablet Feksofenadin Hidroklorida, 419
Tablet Fenfluramin Hidroklorida, 425
Tablet Fenilbutason, 427
Tablet Fenobarbital, 440
Tablet Fitonadion, 451
Tablet Flufenazin Hidroklorida, 456
Tablet Fluoksetin, 463
Tablet Furosemda, 479
Tablet Gemfibrosil, 490
Tablet Glibenklamida, 498
Tablet Gliklazida, 500
Tablet Glimepirida, 503
Tablet Glipizida, 506
Tablet Griseofulvin, 515
Tablet Guaifenesin, 517
Tablet Haloperidol, 519
Tablet Hidroklorotiazid, 531
Tablet Ibuprofen, 554
Tablet Irbesartan, 574
Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazid, 575
Tablet Isoniazid, 579
Tablet Isosorbid Dinitrat, 581
Tablet Isosorbid Mononitrat, 586
Tablet Kalsium Laktat, 605
Tablet Kaptopril, 613
Tablet Karbamazepin, 617
Tablet Karisoprodol, 625
Tablet Karvedilol, 628
Tablet Ketokonazol, 637
Tablet Ketorolak Trometamin, 642
Tablet Klaritromisin, 647
Tablet Klemastin Fumarat, 656
Tablet Klomifen Sitrat, 671
Tablet Klonazepam, 674
Tablet Klonidin Hidroklorida, 678
Tablet Klopidoogrel, 680
Tablet Klorambusil, 683
Tablet Klordiazepoksida Hidroklorida, 696
Tablet Klordiazepoksida, 693
Tablet Klorfeniramin Maleat, 700
Tablet Klorokuin Fosfat, 709
Tablet Klorpromazin Hidroklorida, 715
Tablet Klorpropamida, 716
Tablet Klortalidon, 718
Tablet Klorzoksazon, 720
Tablet Kodein Fosfat, 726
Tablet Kolkhisin, 735
Tablet Kotrimoksazol, 741
Tablet Kuinidin Sulfat, 744
Tablet Kuinidin Sulfat, 749
Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat, 94
Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Simetikon, 97
Tablet Lepas Lambat Isosorbid Dinitrat, 581
Tablet Lepas Lambat Isosorbid Mononitrat, 588
Tablet Lepas Lambat Klaritromisin, 648
Tablet Lepas Lambat Nifedipin, 941
Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat, 148
Tablet Lepas Tunda Bisakodil, 245
Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium, 331
Tablet Leukovorin Kalsium, 765
Tablet Levamisol Hidroklorida, 767

- Tablet Levonorgestrel dan Etinil Estradiol, 771
Tablet Levotiroksin Natrium, 774
Tablet Lisinopril, 784
Tablet Loperamida Hidroklorida, 787
Tablet Loratadin, 792
Tablet Lorazepam, 794
Tablet Losartan Kalium, 798
Tablet Lovastatin, 801
Tablet Luminal, 440
Tablet Mebendazol, 814
Tablet Medroksiprogesteron Asetat, 818
Tablet Meloksikam, 827
Tablet Merkaptopurin, 836
Tablet Metadon Hidroklorida, 843
Tablet Metampiron, 844
Tablet Metenamin Mandelat, 847
Tablet Metformin Hidroklorida, 849
Tablet Metildopa, 852
Tablet Metilergometrin Maleat, 855
Tablet Metilergonovin Maleat, 855
Tablet Metilprednisolon, 859
Tablet Metoklopramida Hidroklorida, 866
Tablet Metoprolol Tartrat, 869
Tablet Metotreksat, 872
Tablet Metronidazol, 874
Tablet Nadolol, 890
Tablet Naproksen Natrium, 900
Tablet Natrium Aminosalisilat, 904
Tablet Natrium Bikarbonat, 909
Tablet Natrium Subkarbonat, 909
Tablet Neostigmin Bromida, 930
Tablet Nevirapin, 936
Tablet Nistatin, 951
Tablet Nitrazepam, 953
Tablet Nitrogliceril, 960
Tablet Noretindron, 962
Tablet Noretisteron, 962
Tablet Ofloksasin, 967
Tablet Ondansetron, 987
Tablet Papaverin Hidroklorida, 996
Tablet Parasetamol, 1001
Tablet Penisilin V, 1006
Tablet Perfenazin, 1010
Tablet Piperazin Fosfat, 1018
Tablet Piperazin Sitrat, 1020
Tablet Pirazinamida, 1024
Tablet Pridoksin Hidroklorida, 1026
Tablet Piroksikam, 1031
Tablet Pravastatin Natrium, 1042
Tablet Prazikuantel, 1045
Tablet Prazosin Hidroklorida, 1047
Tablet Prednisolon, 1049
Tablet Prednison, 1053
Tablet Primakuin Fosfat, 1054
Tablet Probenesid, 1056
Tablet Prometazin Hidroklorida, 1064
Tablet Propiltiourasil, 1073
Tablet Propranolol Hidroklorida, 1068
Tablet Ranitidin Hidroklorida, 1082
Tablet Repaglinida, 1085
Tablet Reserpin, 1087
Tablet Rifampisin, Isoniazid, dan Pirazinamida, 1100
Tablet Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamida dan Etambutol Hidroklorida, 1102
Tablet Risedronat Natrium, 1109
Tablet Risperidon, 1112
Tablet Salbutamol, 1121
Tablet Sefadroksil, 1126
Tablet Sefaleksin, 1133
Tablet Sefiksime, 1146
Tablet Sefradin, 1156
Tablet Sefuroksim Aksetil, 1168
Tablet Siklofosfamida, 1180
Tablet Silostazol, 1190
Tablet Simetidin, 1192
Tablet Simvastatin, 1195
Tablet Siprofloksasin, 1198
Tablet Siproheptadin Hidroklorida, 1199
Tablet Skopolamin Hidrobromida, 1209, 548
Tablet Spirolakton, 1213
Tablet Sublingual Isosorbid Dinitrat, 583
Tablet Sulfadoksin dan Pirimetamin, 1231
Tablet Sulfametoksazol dan Trimetoprim, 741, 1238
Tablet Tamoksifen Sitrat, 1249
Tablet Terbutalin Sulfat, 1253
Tablet Tiamin Hidroklorida, 1267
Tablet Tolbutamid, 1280
Tablet Triheksifenidil Hidroklorida, 1289
Tablet Trimetoprim, 1291
Tablet Vaginal Klotrimazol, 724
Tablet Vaginal Nistatin, 952
Tablet Verapamil Hidroklorida, 1317
Tablet Vitamin B1, 1267
Tablet Vitamin C, 150
Tablet Warfarin Natrium, 1324
Tablet Zidovudin, 1331
Tablet, 57
Tablet, 57
Tabung Detektor Amonia, 1739
Tabung Detektor Belerang Dioksida, 1739
Tabung Detektor Hidrogen Sulfida, 1739
Tabung Detektor Karbon Monoksida, 1739
Tabung Detektor Nitrogen Oksida-Nitrogen Dioksida, 1739
Tabung Detektor Uap Air, 1739
Talcum, 1247
Taliun ²⁰¹Ti Chloride Injection, 1245
Talk P, 1739
Talk, 1247
Tamoksifen Sitrat, 1247
Tamoksifen Citrate Tablet, 1249
Tamoksifen Citrate, 1247
Tanah Fuller Untuk Kromatografi P, 1739
Tanah Silika Untuk Kromatografi P, 1739
Tanin P, 1740
Tapioca Starch, 1003
Tartaric Acid, 166
Tawas, 100
Tembaga (II) Sulfat 0,02 M LV, 1759
Tembaga Karbonat P, 1740
Tembaga(II) Iodida Alkali LP, 1740
Tembaga(II) Oksida Amoniakal LP (A), 1740
Tembaga(II) Oksida Amoniakal LP, 1740
Tembaga(II) Sitrat Alkali LP, 1740
Tembaga(II) Sulfat Anhidrat P, 1740
Tembaga(II) Sulfat LK, 1751
Tembaga(II) Sulfat LP, 1740
Tembaga(II) Sulfat P, 1740
Tembaga(II) Tartrat Alkali LP, 1740
Tembaga, Lembaran P, 1740
Tenoksikam, 1250
Tenoxicam, 1250
Teofilin Etilendiamin, 111
Teofilin, 1250
Terbutalin Sulfat, 1251
Terbutaline Sulfate Tablet, 1253
Terbutaline Sulfate, 1251
Termometer, 1341
Testosteron Enantat, 1253
Testosteron Propionat, 1254
Testosterone Enantate, 1253
Testosterone Propionate, 1254
Tetanus Antitoxin, 564
Tetanus Immunoglobulin, 562
Tetanus Vaccine, Adsorbed, 1305
Tetes Hidung Oksimetazolin Hidroklorida, 972
Tetes Hidung Silometazolin Hidroklorida, 1188
Tetes Mata Atropin Sulfat, 193
Tetes Mata Gentamisin Sulfat, 494
Tetes Mata Homatropin Hidrobromida, 550
Tetes Mata Kloramfenikol, 687
Tetes Mata Pilocarpin Hidroklorida, 1013
Tetes Mata Pilocarpin Nitrat, 1014
Tetes Mata Sulfasetamida Natrium, 1241
Tetes Mata Suspensi Prednisolon Asetat, 1051
Tetes Mata Timolol Maleat, 1271
Tetes Mata Tobramisin, 1278
Tetes Mata Tropikamid, 1295
Tetes Telinga Kloramfenikol, 688
Tetrabutylamonium Hidrogen Sulfat P, 1740
Tetrabutylamonium Hidroksida 0,1 N LV, 1760
Tetrabutylamonium Hidroksida P, 1740
Tetrabutylamonium Iodida P, 1740
Tetracaine Hydrochloride, 1256
Tetracaine, 1255
Tetracycline Hydrochloride Capsule, 1260
Tetracycline Hydrochloride Ophthalmic Ointment, 1261
Tetracycline Hydrochloride, 1258
Tetracycline Phosphate Complex Capsule, 1263

- Tetracycline Phosphate Complex, 1261
Tetracycline, 1257
Tetradekana P, 1741
Tetraetilamonium Perklorat P, 1741
Tetrahidrofuran P, 1741
Tetrahidrozolin Hidroklorida, 1255
Tetrahidrozoline Hydrochloride, 1255
Tetrakain Hidroklorida, 1256
Tetrakain, 1255
Tetrametilamonium Hidroksida LP, 1741
Tetrametilamonium Hidroksida P, 1741
Tetrametilamonium Nitrat P, 1741
Tetrasiklin Fosfat Kompleks, 1261
Tetrasiklin Hidroklorida, 1258
Tetrasiklin, 1257
Theophylline, 1250
Thiamine Hydrochloride Injection, 1266
Thiamine Hydrochloride Tablet, 1267
Thiamine Hydrochloride, 1265
Thiamine Mononitrate, 1268
Thiamphenicol, 1264
Thimerosal, 1268
Thiopental Sodium for Injection, 1274
Thiopental Sodium, 1273
Thymol, 1270
Tiamfenikol, 1264
Tiamin Hidroklorida P, 1741
Tiamin Hidroklorida, 1265
Tiamin Mononitrat, 1268
Timah P, 1741
Timah(II) Klorida Asam LP, 1741
Timah(II) Klorida LP, 1741
Timah(II) Klorida P, 1741
Timah(II) Klorida Pekat Asam LP, 1741
Timbal Dioksida P, 1741
Timbal Monoksida P, 1741
Timbal(II) Asetat LP, 1742
Timbal(II) Asetat P, 1742
Timbal(II) Nitrat 0,05 M LV, 1760
Timbal(II) Nitrat P, 1742
Timbal(II) Perklorat P, 1742
Timbal(II) Subasetat LP (A), 1742
Timbal(II) Subasetat LP, 1742
Timbal(IV) Oksida P, 1742
Timbangan dan Anak Timbangan, 1342
Timerosal, 1268
Timol, 1270
Timolftalein LP, 1742
Timolftalein P, 1742, 1747
Timolol Maleat Ophthalmic Solution, 1271
Timolol Maleat, 1270
Timolol Maleate, 1270
Tingtur Guaiakum LP, 1742
Tioasetamida LP, 1742
Tioasetamida P, 1742
Tioconazole, 1272
Tiokonazol, 1272
Tiopental Natrium untuk Injeksi, 1274
Tiopental Natrium, 1273
Tiourea P, 1742
Titan Triklorida P, 1742
Titan(III) Klorida 0,1 N LV, 1760
Titan(III) Klorida P, 1742
Titanium Tetraklorida, 1742
Titrimetri, 1480
Tobramisin untuk Injeksi, 1278
Tobramisin, 1275
Tobramycin for Injection, 1278
Tobramycin Injection, 1277
Tobramycin Ophthalmic Ointment, 1277
Tobramycin Ophthalmic Solution, 1278
Tobramycin, 1275
Tocopherol Acetate, 79
Tocopherol, 77
Tolbutamid, 1279
Tolbutamide Tablet, 1280
Tolbutamide, 1279
Toluen P, 1743
Torium Nitrat LP, 1743
Torium Nitrat P, 1743
Tragacanth, 1281
Tragakan, 1281
Tramadol Hidroklorida, 1281
Tramadol Hydrochloride, 1281
Tretinoin Cream, 163
Tretinoin Gel, 162
Tretinoin, 161
Triamcinolone Acetonide, 1286
Triamcinolone, 1285
Triamsinolon Asetonida, 1286
Triamsinolon, 1285
Trietanolamina P, 1743
Trietilamin P, 1743
Trifluoperazin Hidroklorida, 1287
Trifluoperazine Hydrochloride, 1287
Triheksifenidil Hidroklorida, 1288
Trihexiphenidyl Hydrochloride Tablet, 1289
Trihexiphenidyl Hydrochloride, 1288
Triketohidriden Hidrat LP, 1743
Triketohidriden Hidrat P, 1743
Trikloroetana P, 1743
Trikloroetilen P, 1743
Trimethoprim Tablet, 1291
Trimethoprim, 1290
Trimetilklorosilan P, 1743
2,2,4-Trimetilpentan P, 1743
Trimetoprim, 1290
Trinatrium Sitrat Dihidrat P, 1744
Trinitrofenol LP, 1744
Trinitrofenol P, 1744
Trioktilfosfina Oksida P, 1744
Tripelenamin Hidroklorida, 1292
Tripelenamin Hydrochloride, 1292
Triprolidin Hidroklorida, 1293
Triprolidine Hydrochloride, 1293
Tris(Hidroksimetil) Aminometan P, 1744
Tris(Hidroksimetil)Metilamin P, 1744
Trometamina P, 1744
Tropicamide Ophthalmic Solution, 1295
Tropicamide, 1294
Tropikamid, 1294
Tuberculine Purified Protein Derivative, 1295
Tuberkulin PPD, 1295
Tubocurarine Chloride, 1296
Tubokurarin Klorida, 1296
Tutup Elastomerik Untuk Injeksi, 1485
Typhoid Vaccine, 1306
- ## U
- Uji Aerosol, 1595
Uji Bahan Tambahan Dalam Vaksin dan Imunoserum, 1490
Uji Batas 4-Epianhidrotetrasiklin, 1427
Uji Batas Aluminium, 1427
Uji Batas Arsen, 1428
Uji Batas Besi, 1429
Uji Batas Dimetilanilin, 1433
Uji Batas Etilen Oksida dan Dioksan, 1430
Uji Batas Kalsium, Kalium dan Natrium, 1432
Uji Batas Klorida dan Sulfat, 1432
Uji Batas Logam Berat, 1433
Uji Batas Mikroba, 1343
Uji Batas Raksa, 1436
Uji Batas Selenium, 1438
Uji Batas Timbal, 1439
Uji Daya Hipotensif, 1405
Uji Daya Serap, 1605
Uji Disolusi, 1605
Uji Efektifitas Pengawet, 1354
Uji Hemolisis, 1411
Uji Histamin, 1411
Uji Identifikasi Umum, 1422
Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologi, 1357
Uji Kinerja Wadah, 1627
Uji Pirogen, 1412
Uji Reaktivitas Biologi Secara In-Vitro, 1413
Uji Reaktivitas Biologi Secara In-Vivo, 1415
Uji Salep Mata, 1612
Uji Sterilitas, 1359
Uji Waktu Hancur, 1613
Uji Zat Mudah Terarangkan, 1440
Undecylenic Acid, 166
Ungu Bromokresol LP, 1744
Ungu Bromokresol P, 1744, 1747
Ungu Metil LP, 1744
Uranil Asetat P, 1744
Urasil P, 1744
Urea P, 1744
Uridin P, 1744
- ## V
- Vaccine, 59
Vaksin Basil Calmette-Guerin Beku Kering, 1297
Vaksin Campak, Hidup, 1298
Vaksin Demam Kuning, Hidup, 1298

Vaksin Difteri dan Tetanus Jerap, 1299
Vaksin Difteri, Tetanus dan Pertusis Jerap, 1300
Vaksin Hepatitis B Asal Plasma Manusia, 1301
Vaksin Kolera, 1302
Vaksin Polio Oral, Hidup, 1302
Vaksin Polisakarida Meningokokus, 1303
Vaksin Rabies, 1304
Vaksin Tetanus Jerap, 1305
Vaksin Tifus, 1306
Vaksin, 59
Validasi Prosedur Dalam Farmakope, 1669
Valproic Acid Capsule, 168
Valproic Acid Syrup, 169
Valproic Acid, 167
Valsartan, 1307
Valser, Pereaksi, 1744
Vanadium Pentoksida P, 1744
Vancomycin Hydrochloride, 1309
Vanilin P, 1745
Vanilin, 1309
Vanillin, 1309
Vankomisin Hidroklorida, 1309
Vaselin Kuning, 1311
Vaselin Putih, 1312
Vecuronium Bromide, 1312
Vekuronium Bromida, 1312
Verapamil Hidroklorida, 1314
Verapamil Hydrochloride Injection, 1315
Verapamil Hydrochloride Tablet, 1317
Verapamil Hydrochloride, 1314
Verifikasi Prosedur Dalam Farmakope, 1673
Vinblastin Sulfat, 1318
Vinblastine Sulfate, 1318
Vincristine Sulfate, 1320
Vinkristin Sulfat, 1320
Vioform, 663
Vitamin A, 71
Vitamin B₁₂, 1174
Vitamin C, 149
Vitamin D, 374
Vitamin E Asetat, 79
Vitamin E, 77
Vitamin K1, 450
Volume Terpindahkan, 1614

W

Wadah, 1618
Warfarin Kalium, 1321
Warfarin Natrium, 1322
Warfarin Pottasium, 1321
Warfarin Sodium Tablet, 1324
Warfarin Sodium, 1322
Warna dan Akromisitas, 1631
Wheat Starch, 1002
White Vaseline, 1312
Whole Blood, 272

X

Xilena P, 1745
Xilometazolin Hidroklorida, 1325
Xilosa P, 1745
Xylometazoline Hydrochloride Nasal Solution, 1188
Xylometazoline Hydrochloride, 1325

Y

Yellow Fever Vaccine, Live, 1298
Yellow Vaseline, 1311

Z

Zat Larut Dalam Air, 1633
Zat Larut Dalam Eter, 1633
Zidovudin, 1326
Zidovudine Capsule, 1328
Zidovudine Injection, 1327
Zidovudine Oral Solution, 1329
Zidovudine Tablet, 1331
Zidovudine, 1326
Zinc Chloride, 1332
Zinc Oxide, 1333
Zinc Sulfate, 1333
Zinc Undecylenate, 1334
Zink Aktif P, 1745
Zink Butiran P, 1745
Zink Granul P, 1745
Zink Klorida P, 1745
Zink Klorida, 1332
Zink Oksida, 1333
Zink Oxide Surgical Adhesive Tape, 1032
Zink P, 1745
Zink Sulfat 0,05 M LV, 1761
Zink Sulfat P, 1745
Zink Sulfat, 1333
Zink Undesilenat, 1334